Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

UC-NRLF
B 3 778 039

Digitized by Google

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Biochemische Zeitschrift.

Beiträge
zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

F. Hofmeister-Würzburg, C. von Noorden-Frankfurt a. M.,
E. Salkowski-Berlin, A. von Wassermann-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, L. Asher-Bern, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Blumenthal-Berlin, A. Bonanni-Rom, F. Bottazzi-Neapel, G. Bredig-Karlsruhe i. B., A. Durig-Wien, P. Ehrlich-Breslau, H. v. Euler-Stockholm, J. Feigl-Hamburg, S. Flexner-New York, J. Forssman-Lund, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, H. Freundlich-Berlin-Dahlem, E. Friedberger-Greifswald, E. Friedmann-Berlin, O. v. Fürth-Wien, G. Galeotti-Neapel, F. Haber-Berlin-Dahlem, H. J. Hamburger-Groningen, P. Hári-Budapest, A. Heffter-Berlin, V. Henri-Paris, V. Henriques-Kopenhagen, W. Heubner-Göttingen, R. Höber-Kiel, M. Jacoby-Berlin, A. Koch-Göttingen, M. Kumagawa-Tokio, F. Landolt-Buenos Aires, L. Langstein-Berlin, P. A. Levene-New York, L. v. Liebermann-Budapest, J. Loeb-New York, A. Loewy-Berlin, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-New York, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, J. Meisenheimer-Greifswald, L. Michaelis-Berlin, H. Molisch-Wien, J. Morgenroth-Berlin, E. Münzer-Prag, W. Nernst-Berlin, W. Ostwald-Leipzig, W. Palladin-St. Petersburg, W. Pauli-Wien, R. Pfeiffer-Breslau, E. P. Pick-Wien, J. Pohl-Breslau, Ch. Porcher-Lyon, P. Rona-Berlin, S. Salaskin-St. Petersburg, N. Sieber-St. Petersburg, M. Siegfried-Leipzig, S. P. L. Sörensen Kopenhagen, K. Spiro-Straßburg, E. H. Starling-London, J. Stoklasa-Prag, W. Straub-Freiburg i. B., A. Stutzer-Königsberg i. Pr., H. v. Tappeiner-München, H. Thoms-Berlin, P. Trendelenburg-Rostock, A. J. J. Vandevelde-Gent, O. Warburg-Berlin, W. Wiechowski-Prag, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Hundertunderster Band.

Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1920.

Digitized by Google

Digitized by Google

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Jacoby, Martin. Über den Formaldehyd als Übergangsstufe zwischen der eigentlichen Assimilation und der Kohlenhydratbildung in der Pflanze 1

Weiß, S. Über die Bedeutung des erhöhten respiratorischen Quotienten bei forcierter Atmung und erhöhter Muskelarbeit . . . 7

Metzner, P. Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Spirillum volutans und die Beziehungen der photodynamischen Erscheinung zur Phototaxis. I. 33

Heubner, Wolfgang. Die „physikalische Theorie" der pharmakologischen Wirkungen. Bemerkungen zu J. Traubes Abhandlung . 54

Feigl, Joh. Neues zur Methodik des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit 62

Mirschhauser, Hans. Über die Einwirkung von Carbonaten der alkalischen Erden auf Traubenzucker. III. 74

Windisch, Wilhelm und **Walther Dietrich.** Titrationen mit oberflächenaktiven Stoffen als Indicator. III. Untersuchungen an Carbonaten und Phosphat-Carbonatgemischen unter Verwendung oberflächenaktiver Indicatoren saurer und alkalischer Natur 82

Boresch, Karl. Über den Eintritt und die emulgierende Wirkung verschiedener Stoffe in Blattzellen von Fontinalis antipyretica. (Mit besonderer Berücksichtigung der Alkaloide) 110

Fränkel, S. und **F. Kafka.** Über Lipoide. XVII. Über den Di-Lignocoryl-N-di-Glykosaminmonophosphorsäureester, ein neues Diaminomonophosphatid aus Gehirn 159

Griesbach, W. Zur Kritik der Harnsäureausscheidung nach intravenöser Injektion von Harnsäure, mit und ohne Atophan . . . 172

Bernstein, A. und **W. Griesbach.** Über das Verhalten der Harnsäure im überlebenden Menschenblut. I. 184

141703

Digitized by Google

Seite

Abelin, J. Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. II. Wirkung der proteinogenen Amine auf den Gaswechsel 197

Neuberg, Carl und **Marta Ehrlich.** Weiteres über die Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung 239

Neuberg, Carl und **Marta Ehrlich.** Über die Beziehungen der phytochemisch reduzierbaren Substanzen zum Vorgange der alkoholischen Gärung und über die Natur der Aktivatorwirkung . . . 276

Autorenverzeichnis 319

Digitized by Google

Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

U.C. MEDICAL CENTER LIBRARY
JAN 2 1962
San Francisco, 22

Herausgegeben von

F. Hofmeister-Würzburg, C. von Noorden-Frankfurt a. M.,
E. Salkowski-Berlin, A. von Wassermann-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, L. Asher-Bern, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Blumenthal-Berlin, A. Bonanni-Rom, F. Bottazzi-Neapel, G. Brodig-Karlsruhe i. B., A. Durig-Wien, F. Ehrlich-Breslau, H. v. Euler-Stockholm, J. Feigl-Hamburg, S. Flexner-NewYork, J. Forssman-Lund, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, H. Freundlich-Berlin-Dahlem, E. Friedberger-Greifswald, E. Friedmann-Berlin, O. v. Fürth-Wien, G. Galeotti-Neapel, F. Haber-Berlin-Dahlem, H. J. Hamburger-Groningen, P. Hári-Budapest, A. Heffter-Berlin, V. Henri-Paris, V. Henriques-Kopenhagen, W. Heubner-Göttingen, R. Höber-Kiel, M. Jacoby-Berlin, A. Koch-Göttingen, M. Kumagawa-Tokio, F. Landolf-Buenos Aires, L. Langstein-Berlin, P. A. Levene-New York, L. v. Liebermann-Budapest, J. Loeb-New York, A. Loewy-Berlin, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-NewYork, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, J. Meisenheimer-Greifswald, L. Michaelis-Berlin, H. Molisch-Wien, J. Morgenroth-Berlin, E. Münzer-Prag, W. Nernst-Berlin, W. Ostwald-Leipzig, W. Palladin-St. Petersburg, W. Pauli-Wien, R. Pfeiffer-Breslau, E. P. Pick-Wien, J. Pohl-Breslau, Ch. Porcher-Lyon, P. Rona-Berlin, S. Sa askin-St. Petersburg, N. Sieber-St. Petersburg, M. Siegfried-Leipzig, S. P. L. Sörensen Kopenhagen, K. Spiro-Straßburg, E. H. Starling-London, J. Stoklasa-Prag, W. Straub-Freiburg i. B A. Stutzer-Königsberg i. Pr., H. v. Tappeiner-München, H. Thoma-Berlin, P. Trendelenburg-Rostock, A. J. J. Vandevelde-Gent, O. Warburg-Berlin, W. Wiechowski-Prag, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Hundertunderster Band.

Erstes bis drittes Heft.

Ausgegeben am 29. Dezember 1919.

Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1919.

Digitized by Google

Die

Biochemische Zeitschrift

erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen; je sechs Hefte bilden einen Band. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 25,—. Die Biochemische Zeitschrift ist durch jede Buchhandlung sowie durch die unterzeichnete Verlagsbuchhandlung zu beziehen.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Mitteilungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens 2 Druckseiten einnehmen.

Manuskriptsendungen sind an den Redakteur,

Herrn Prof. Dr. C. Neuberg, Berlin-Dahlem, Hittorfstr. 18,

zu richten.

Die Verfasser erhalten 60 Sonderabdrücke ihrer Abhandlungen kostenfrei, weitere gegen Berechnung. Für den 16 seitigen Druckbogen wird ein Honorar von M. 40,— gezahlt.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer
Berlin W 9, Linkstraße 23/24.

---

101. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 1. bis 3. Heft.

Seite

Jacoby, Martin. Über den Formaldehyd als Übergangsstufe zwischen der eigentlichen Assimilation und der Kohlenhydratbildung in der Pflanze 1

Weiß, S. Über die Bedeutung des erhöhten respiratorischen Quotienten bei forcierter Atmung und erhöhter Muskelarbeit . . . 7

Metzner, P. Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Spirillum volutans und die Beziehungen der photodynamischen Erscheinung zur Phototaxis. I. 33

Heubner, Wolfgang. Die „physikalische Theorie" der pharmakologischen Wirkungen. Bemerkungen zu J. Traubes Abhandlung . 54

Felgl, Joh. Neues zur Methodik des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit 62

Murschhauser, Hans. Über die Einwirkung von Carbonaten der alkalischen Erden auf Traubenzucker. III. 74

Windisch, Wilhelm und **Walther Dietrich.** Titrationen mit oberflächenaktiven Stoffen als Indicator. III. Untersuchungen an Carbonaten und Phosphat-Carbonatgemischen unter Verwendung oberflächenaktiver Indicatoren saurer und alkalischer Natur 82

Boresch, Karl. Über den Eintritt und die emulgierende Wirkung verschiedener Stoffe in Blattzellen von Fontinalis antipyretica. (Mit besonderer Berücksichtigung der Alkaloide) 110

Digitized by Google

Über den Formaldehyd als Übergangsstufe zwischen der eigentlichen Assimilation und der Kohlenhydratbildung in der Pflanze.

Von

Martin Jacoby.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin.)

(Eingegangen am 24. September 1919.)

Durch die Untersuchungen R. Willstätters[1]) hat die Erforschung des Assimilationsvorganges große Fortschritte gemacht. Willstätter erkannte, daß bei der Assimilation neben dem Chlorophyll noch ein zweiter Faktor, wahrscheinlich ein Enzym, beteiligt ist. Durch die Assimilation wird die Kohlensäure in Formaldehyd übergeführt. Damit ist die Leistung der Sonnenenergie für die Entstehung der Pflanzensubstanz beendet. Die Bildung des Formaldehyds hat Willstätter nicht direkt durch den Nachweis des Formaldehyds bewiesen, aber doch in hohem Grade wahrscheinlich gemacht. Jedenfalls können wir für unsere weitere Betrachtung davon ausgehen, daß Formaldehyd die Endstufe der Assimilation ist. Da setzt nun sofort ein neues bedeutsames Problem ein. Aus dem Formaldehyd müssen mehr oder weniger direkt die Kohlenhydrate, also asymmetrische Moleküle, entstehen, ein Vorgang, dessen prinzipielle Bedeutung für die Biochemie Emil Fischer schon vor Jahrzehnten erkannt hat.

Aus Willstätters Darstellung geht hervor, daß die Frage, ob aus Formaldehyd durch Kondensation in der Pflanze die

[1]) Richard Willstätter und Arthur Stoll, Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure. J. Springer, Berlin 1918.

Digitized by Google

Kohlenhydrate entstehen, experimenteller Beantwortung zugänglich sein muß. Da die Assimilation bei der Enstehung des Formaldehyds abgeschlossen ist, so muß man erwarten, daß die weitere Synthese im Dunkeln unter Ausschluß von Kohlensäure vor sich gehen kann.

Diese wichtige Frage ist noch nicht gelöst. Willstätter schreibt: „Eindeutig, ohne Hypothese, ist es bewiesen, daß die Kohlensäure desoxydiert wird zur Reduktionsstufe des Kohlenstoffs selber oder, was ganz das nämliche ist, zur Formaldehydstufe, wenn gezeigt wird, daß in der Assimilation genau und unverrückbar der gesamte Sauerstoff aus der Kohlensäure entbunden wird.“ „Da es die Formaldehydstufe ist, zu der die Kohlensäurezerlegung führt, so ist es eine Annahme von großer Wahrscheinlichkeit, daß nicht allein die Stufe erreicht, sondern daß Formaldehyd selbst gebildet wird. Denn er ist die einzige Kohlenstoffverbindung dieses Substitutionsgrades mit nur einem Kohlenstoffatom im Molekül.“

Ist Willstätters Hypothese richtig, so muß sich der Nachweis erbringen lassen, daß Formaldehyd von der Pflanze weiter zum Aufbau verwertet wird. Nach dieser Richtung liegen Publikationen von Bokorny, V. Grafe und S. M. Baker vor. Aber die Kritik Willstätters zeigt, daß die sonst sehr verdienstvollen Arbeiten der Autoren keine Stütze für seine Hypothese ergaben. Denn die von den Autoren beobachtete Formaldehydverwertung erfolgt nur im Lichte. Es handelt sich also um eine andere indirekte Wirkung. Die Versuche sind daher für die Förderung des Problems, ob Formaldehyd die Übergangsstufe vom Abschluß der Assimilation zum Anfang des biochemischen Kohlenhydrataufbaues ist, nicht verwertbar.

Wer die Arbeiten der Autoren liest, mehr aber noch, wer selbst mehrere Jahre Versuche auf diesem Gebiete gemacht hat, weiß, daß negative Versuche hier wenig beweisen. Alles kommt bei dem empfindlichen Material auf die Einzelheiten der Versuchsanordnung an.

Zunächst ist es notwendig, eine Anordnung zu besitzen, bei der man konstant und außerhalb aller Fehlerquellen den strikten Nachweis führen kann, daß Formaldehyd im Dunkeln von der Pflanze verwertet wird und auf Kosten des Formaldehyds die Trockensubstanz der

Digitized by Google

Blätter zunimmt. Dann erst wird die Diskussion der einzelnen Bedingungen in Betracht kommen, deren Kenntnis bei der Überwindung der Vorversuche mit ihren inkonstanten Befunden gewonnen wurde.

Es erübrigt sich, alle die Fragestellungen zu formulieren, die sich an den sichergestellten Befund anschließen. Mit der Fixierung der bisher fehlenden Stufe ist eine feste Grundlage geliefert und das Assimilationsproblem ist aus der Untersuchung über den biochemischen Aufbau der Kohlenhydrate ausgeschaltet.

In dieser Mitteilung gebe ich zunächst eine Beschreibung der Methodik, die mich zum Ziele führte, und dann die Resultate.

Ich schildere hier nur aus einem großen Material diejenigen Versuche, die mit konstantem Resultat ohne jeden Versager die Fixation von Formaldehyd durch Laubblätter im Dunklen darlegen. Ich glaube, daß die Darstellung so am klarsten und eindringlichsten sich gestalten läßt. Auf vieles andere werde ich später Gelegenheit haben, in größerem Rahmen einzugehen.

Alle Versuche wurden mit Blättern von Tropaeolum majus angestellt. Die Pflanze war mir von dem leider inzwischen verstorbenen Botaniker Herrn Geheimrat Klebs in Heidelberg, den ich um Rat gebeten hatte, empfohlen worden und hat sich als sehr geeignet erwiesen. Man kann sie sich auch bei beschränkten Raumverhältnissen selbst leicht züchten und verfügt über ein sehr gleichmäßiges, widerstandsfähiges Material.

Die Versuche dieser Mitteilung kamen in den Herbstmonaten 1918 und 1919 zur Durchführung.

Vor dem Versuch wurden die Pflanzen immer 48 Stunden im Dunkeln gehalten, weil so auf den konstantesten und niedrigsten Gehalt an Trockensubstanz zu rechnen war. Diese Voraussetzung hat sich auch durchaus bewährt. Der Formaldehyd wurde immer gasförmig zugeführt, damit in jedem Zeitpunkte nur eine geringe und dabei möglichst gleichmäßige Konzentration des Aldehyds zur Einwirkung gelangt. Der ganze Versuch spielte sich im Dunkeln und in kohlensäurefreier Atmosphäre ab.

Digitized by Google

Bei den Versuchen dieser Mitteilung wurden einige Zentimeter der Stiele während der Formaldehydeinwirkung am Blatte belassen. Mit den Stielen tauchten sie in Wasser. Es war dafür gesorgt, daß dieses Wasser von dem Gasraum getrennt war. Die Stiele wurden durch feine Löcher eines großen Korkes gesteckt, die Löcher mit Paraffin sorgfältig verschlossen. Abgesehen davon, daß die Stiele in Wasser eintauchten, wurde auch sonst für Feuchtigkeit gesorgt, indem im Gasraum sich ein Gefäß mit Wasser befand.

Die Apparatur gestaltete sich folgendermaßen: Durch ein Gebläse wird der Luftstrom zunächst durch eine Flasche mit 50 ccm Wasser, dann durch eine Flasche mit 50 ccm Kalilauge geleitet. Dann spaltet sich der Luftstrom, ein Teil geht durch eine Flasche mit 50 ccm Wasser, der andere Teil durch eine Flasche mit 50 ccm einer 3,5 $^0/_0$igen Lösung von Formaldehyd. Von diesen Flaschen aus wird der Luftstrom in die Versuchsgefäße geleitet, die sich aus den Teilen von je 2 Exsiccatoren zusammensetzen. Es wurde auf einen unten tubulierten Exsiccator, dessen flacher Deckel entfernt wurde, der halbkugelförmige Tubus tragende Oberteil eines anderen Exsiccators gestülpt. So wurde ein schöner, großer Luftraum erhalten, in den oben der Gasstrom eintreten und unten austreten kann. Aus den Versuchsgefäßen gelangt die Luft wieder in je eine Waschflasche mit je 50 ccm Wasser. Am Beginn des Systems ist ein Hahn, ferner je ein Hahn vor und hinter den Versuchsgefäßen.

Die Blätter wurden im Dunkelzimmer mit einer scharfen Schere abgeschnitten und mit den Stielen in den Versuchsgläsern befestigt. Die Gläser sind zylindrische Gefäße, die oben mit einem breiten Korkstopfen verschlossen sind, in dem sich feine Löcher befinden. Die Gläser sind mit Wasser gefüllt, in das die Blattstiele eintauchen. Außerdem steht in den Versuchsgefäßen je eine Schale mit je 20 ccm Wasser, so daß für Feuchtigkeit reichlich gesorgt ist.

Die Durchleitung des Formaldehyds erfolgt immer nur an den Tagesstunden — die Zahl der Stunden geht aus der Tabelle hervor —, nachts bleiben die Versuchsgläser in den durch die Hähne abgeschlossenen Versuchsgefäßen. Jeder Versuch beginnt am Vormittag und wird am übernächsten Vormittag beendet.

Digitized by Google

Den Formaldehyd hatte ich mir zunächst selbst hergestellt, es zeigte sich aber, daß bei der von mir gewählten Versuchsanordnung die Reinheit des käuflichen Formaldehyds durchaus genügte. Interessant ist, daß die Aldehydblätter regelmäßig die grüne Farbe gut bewahrt hatten, während die Kontrollblätter die Farbe mehr oder weniger verloren hatten.

Der Wassergehalt der Blätter nimmt bei diesem Vorgehen nicht oder jedenfalls nur ganz unerheblich und für die Beweiskraft der Versuche nicht störend ab. Selbst bei anderen Versuchen, bei denen Blätter benutzt wurden, deren Stiele ganz entfernt waren und die also nicht in Wasser eintauchten, trat nur ein geringer Flüssigkeitsverlust ein. Und dieser Verlust war bei Haupt- und Kontrollversuchen gleich groß, bedingt also keine Fehlerquelle.

Nach Abschluß der Gasdurchleitung wurden die Blätter scharf vom Stiel abgetrennt und sofort zur Bestimmung des Trockengewichtes verwandt. Die Trocknung erfolgte im Trockenschrank bei 98°. Die Blätter aus dem Aldehydgefäß und dem Kontrollgefäß wurden ganz gleichmäßig behandelt. Außerdem wurden bei 3 Versuchen noch Kontrollen mit Blättern angestellt, die bei Beginn des Versuches direkt von den Stielen abgeschnitten und zur Bestimmung des Trockengewichtes benutzt wurden. Ähnliche Vergleiche habe ich auch sonst bei anderen Versuchen oft angestellt. Niemals wurden Veränderungen des Wassergehaltes gefunden, die von Einfluß auf die Beurteilung der Resultate hätten sein können.

Tabelle.

Versuchs-Nr.	Versuchs-Stunden	Aldehydblätter			Kontrollblätter			Zunahme des Trockengewichts bei Aldehydblättern
		Frisch-gewicht g	Trocken-gewicht g	Trocken-gewicht %	Frisch-gewicht g	Trocken-gewicht g	Trocken-gewicht %	%
1	30	1,4018	0,2160	15,4	2,5446	0,2536	10;0	+ 5,4
2	31	2,3187	0,2770	11,9	2,0814	0,1988	9,6	+ 2,3
3	32	2,0788	0,2774	13,3	2,4898	0,2879	11,6	+ 1,7
4	24½	1,8888	0,2428	12,9	2,9420	0,3300	11,2	+ 1,7
5	25	2,4930	0,2986	12,0	3,0252	0,2990	9,9	+ 2,1
6	24¼	3,1787	0,3938	12,4	2,6618	0,2584	9,7	+ 2,7

Digitized by Google

In den Versuchen 4 bis 6 wurde außerdem bestimmt, wieviel durch Verdunstung das relative Trockengewicht zunimmt. Es wurde gefunden: 0,2, 0,7, 1,1 %.

Schon an und für sich verändern diese Werte die Beweiskraft der Versuchszahlen nicht. Abgesehen davon aber kommt diese Verdunstung, wie in besonderen Versuchen sehr oft geprüft wurde, bei Aldehydversuchen und bei Normalversuchen ganz gleich in Betracht.

Somit ist der Nachweis erbracht, daß Formaldehyd, den Willstätter mit größter Wahrscheinlichkeit als Endstufe der eigentlichen Assimilation erwiesen hat, von der Pflanze fixiert wird. Was direkt aus ihm wird, muß natürlich noch festgestellt werden. Aber schon jetzt kann es als unwahrscheinlich bezeichnet werden, daß er einfach fixiert wird. Denn wenn es sich nur um eine Fixation und nicht um eine Umformung handeln würde, wäre die Zunahme des Trockengewichts nicht so sehr von den Versuchsbedingungen abhängig. Jedenfalls verfügt man jetzt über eine neue sichere Basis, auf der man weiter bauen kann.

Digitized by Google

Über die Bedeutung des erhöhten respiratorischen Quotienten bei forcierter Atmung und erhöhter Muskelarbeit.

Von

S. Weiß.

(Aus dem Physiol.-chem. Institut der Universität Budapest.)

Mit 11 Texttabellen und einer Generaltabelle im Anhang.

(Eingegangen am 5. September 1919.)

Nach zahlreichen einander widersprechenden Ergebnissen vorangehender Autoren war Pflüger[1]) wohl der erste, der in exakten Versuchen bewiesen hatte, daß der O_2-Verbrauch von der Größe der Lungenventilation unabhängig ist, und waren es wieder Plügers Schüler, Finkler und Oertmann[2]), die fanden, daß die „Kohlensäureabgabe ... im Beginne der künstlichen Atmung bedeutend vermehrt, nach dem Aussetzen derselben sehr vermindert ist".

Es war also bereits diesen Autoren klar, daß aus einer auf obige Weise entstehenden Steigerung der R. Q. nicht auf eine Veränderung der Stoffzersetzung, namentlich nicht ohne weiteres auf eine erhöhte Verbrennung von Kohlenhydraten gefolgert werden darf.

Dieser Umstand wurde von Chauveau[3]) außer acht gelassen, als er aus der Steigerung, die der R. Q. in seinen Arbeitsversuchen erlitt, folgerte, daß es hauptsächlich Kohlenhydrate seien, die während der Muskelarbeit zur Verbrennung kommen.

---

[1]) E. Pflüger, Über den Einfluß der Atemmechanik auf den Stoffwechsel, Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 9, 1877.

[2]) Dittmar Finkler und Ernst Oertmann, Arch. f. d. ges. Physiol **14**, 72, 1877.

[3]) A. Chauveau, La dépense energetique etc. Compt. rend. A. Sc. **122**, 58, 1896.

Digitized by Google

Obzwar nun Zuntz und seine Schüler dieser Ansicht entgegentraten, und heute kaum mehr daran gezweifelt werden kann, daß die Steigerung der R. Q. bei gesteigerter Lungenventilation durch die vermehrte CO_2-Ausgabe infolge der Abnahme der CO_2-Spannung der Alveolarluft bedingt ist, glaube ich nachstehende Versuche doch veröffentlichen zu sollen. Erstens da erst vor kurzem wieder Lindhard[1]) den Ausführungen von Benedict und Cathcart[2]) entgegentreten mußte, die aus der Steigerung der R. Q. während starker Arbeitsleistung auf eine größere Beteiligung der Kohlenhydrate an der Verbrennung während der Muskelarbeit folgerten; zweitens, weil meine an mehreren Personen ausgeführten Versuche auf das deutlichste dartun, welche falschen Schlüsse aus Beobachtungen gezogen werden können, die an einer einzigen Versuchsperson erhalten werden.

Es sollen im nachstehenden Versuche beschrieben werden, in denen

1. entweder eine Steigerung der Lungenventilation stattfindet, ohne daß außer einer unvermeidlichen geringen Steigerung der Tätigkeit der Atemmuskulatur, die Arbeit anderer Muskelgruppen erhöht würde;

2. oder eine erhöhte Tätigkeit gewisser Mukelgruppen stattfindet, die ihrerseits wieder mit einer unvermeidlichen, wenn auch oft geringen Steigerung der Lungenventilation einhergeht.

Zu den Versuchen dienten mit einer Ausnahme ca. 20 Jahre alte, seit Monaten bereits vom Kriegsschauplatze zurückgekehrte Soldaten, deren Körpergewicht in keinem Falle 70 kg überschritten hatte.

Die Versuche wurden mittels des Zuntz-Geppertschen Apparates ausgeführt. Bezüglich der von mir verwendeten Methodik sei bloß folgendes angeführt.

Da es in diesen Versuchen in erster Linie auf ein tadelloses Funktionieren der Zuntz-Geppertschen Versuchseinrichtung ankommt, wurde zunächst der Nüchterngaswechsel einer Versuchsperson, T. K., ermittelt, an der ähnliche Bestimmungen

[1]) E. Lindhard, Über das Minutenvolum des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 328, 1915.

[2]) Francis G. Benedict and Edward P. Cathcart, Muscular work etc. Washington 1913.

Digitized by Google

vor einigen Jahren von Prof. Hári vorgenommen wurden. In nachstehender Tabelle I sind den neueren im laufenden Jahre von mir erhaltenen Versuchsergebnissen diejenigen aus dem Studienjahr 1916 bis 1917 vorangestellt (Tabelle I).

Tabelle I.

Grundumsatz des T. K.

	Versuchsreihe	Pro 1′ und 1 kg	
		O_2-Verbrauch ccm	CO_2-Ausgabe ccm
1916—1917	1	3,31	2,57
	2	3,33	2,57
	3	3,31	2,64
	4	3,26	2,83
	5	3,37	2,71
	6	3,36	2,73
	Mittelwerte:	3,32	2,68
1919	7	3,30	2,44
	8	3,33	2,42

Die vorzügliche Übereinstimmung der älteren und neueren Werte für den O_2-Verbrauch (neben der der etwa 10% betragende Unterschied in der CO_2-Ausgabe belanglos ist) bestätigt einerseits die bekannte Tatsache, wonach der Grundumsatz erwachsener Personen sich im Laufe der Jahre nicht verändert[1]), bürgt andererseits dafür, daß meine in dieser Mitteilung zu besprechenden Versuchsergebnisse richtig sind.

Folgte einem Versuche mit normaler Atmung ein solcher mit forcierter Atmung oder umgekehrt, so habe ich, nachdem die veränderte Atmung bereits begonnen hatte, jedoch noch ehe mit der Probenahme begonnen wurde, die beiden Luftbüretten durch rasches Senken des Niveaurohrs mit der Expirationsluft angefüllt und diese wieder durch Heben des Niveaurohres gegen den freien Arbeitsraum hinausgetrieben. Dadurch, daß ich dies mehrmals wiederholte, war es erreicht, daß die, wenn auch enge Rohrleitung, die vom Gasuhr-

[1]) Hermann v. Schrötter und N. Zuntz, Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken, Arch. f. d. ges. Physiol. 92, 508, 1902; A. Durig und N. Zuntz, Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, Supplementband. S. 420.

Digitized by Google

Zuleitungsrohr nach den Luftbüretten führte und eine Art schädlichen Raumes bilden konnte, keine von dem vorangehenden Versuche herrührende, wesentlich anders zusammengesetzte Luft enthalten konnte. Auf diese Weise war ein arger Versuchsfehler eliminiert. Zwischen den einander rasch und ununterbrochen folgenden Versuchen mit forcierter Atmung konnte eine solche „Spülung" nicht vorgenommen werden, dürfte aber auch füglich unterbleiben.

In den Versuchsreihen, in denen kurze Versuche einander längere Zeit hindurch ununterbrochen auf dem Fuß folgten, mußte es, da die Analyse je einer Probe längere Zeit dauerte als die Dauer einer Probenahme betrug, alsbald zu einer Stauung in der Analysenwanne kommen. Demzufolge konnten die Luftproben naturgemäß nicht mehr wie es in dem Zuntz-Geppertschen Verfahren üblich ist, in den beiden Luftbüretten aufgefangen werden. An deren Stelle trat ein zwischen Gasuhr und Analysenwanne geschaltetes „Tourniquet" bestehend aus 6 parallel geschalteten Röhren von je 230 ccm Fassungsraum, die der Reihe nach mit den Luftproben angefüllt und deren Inhalt nachher analysiert wurde.

I. Versuche mit forcierter Atmung.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Atemtypus verschiedener gesunder, gleichaltriger Menschen desselben Geschlechtes bei gleicher Intensität des Gaswechsels ein verschiedener sei. Bei einem findet sich „hohes Atemvolum bei geringerem Prozentgehalt und hoher Respirationsfrequenz, das andere Mal geringes Volum bei hohem Prozentgehalt und niedriger Frequenz"[1]).

Ebenso, oder richtiger noch mehr verschieden verhalten sich die Menschen, wenn man sie auffordert, forciert zu atmen, also ihre Lungenventilation zu steigern. Aus diesem Grunde können die nachfolgenden Versuche nicht zusammenfassend, sondern müssen gruppenweise besprochen werden. Da außerdem auch der Atmungstypus während einer etwas längeren Periode forcierter Lungenventilation, wie wir sehen werden, nicht ganz gleich blieb, mußte in den länger dauernden Versuchen von einem einzigen, sämtliche Versuche umfassenden Mittelwert abgesehen werden.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß in meinen Versuchen die Versuchsperson, wenn ich sie verhielt, forciert zu atmen, ausdrücklich aufgefordert wurde, dies nicht durch frequenteres, sondern durch tieferes

[1]) A. Jaquet in Asher-Spiros Ergebn. Physiol. 2/1, 465, 1913.

Digitized by Google

Atemnehmen zu besorgen; ich betone dies darum, weil Bornstein und Gartzen[1]) in ihren ähnlich angelegten Versuchen ausdrücklich frequenteres Atmen verlangten. So kam es dann, daß sich das Minutenvolumen in meinen Versuchen höchstens bis zu etwa 14 l steigerte, in B. und Gs. Versuchen bis zu etwa 29 bis 34 l. —

A. Versuche an T. K. und M. A.

In den nachfolgend zu besprechenden Versuchen wurde an T. K., an dem die eingangs besprochenen Testversuche ausgeführt wurden, ferner an M. A., erst der Nüchterngaswechsel bestimmt und die betreffenden dann verhalten, recht tief, jedoch unter möglichster Vermeidung unnützer Muskelanstrengung zu atmen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle II zusammengestellt. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Tabelle II.

Gaswechsel des T. K. und M. A. bei forcierter Atmung.

Versuchsreihe	Versuchs-Nr.	O_2-Verbrauch pro 1′ und 1 kg ccm	O_2-Verbrauch Zunahme %	CO_2-Ausgabe pro 1′ und 1 kg ccm	CO_2-Ausgabe Zunahme %	R. Q.	Lungenventilation pro 1′ Liter	Lungenventilation Zunahme %	Atmung
7	1—2	3,30		2,44		0,738	5,4		normal
	3—5	3,10	—6	2,88	17	0,945	7,1	32	forciert
	6—9	3,30—3,85	0—17	3,14—3,39	25—39	0,880—0,952	7,8—9,7	34—80	forciert
8	1—2	3,33		2,42		0,726	5,0		normal
	3—4	3,44	3	3,40	41	0,976	7,1	42	forciert
	5—8	3,71—4,43	11—33	3,55—4,26	47—76	0,953—962	7,8—10,8	56—104	forciert
9	1—2	4,09		3,01		0,731	8,1		normal
	3—6	4,09	0	4,01	33	0,979	11,8	46	forciert
	7—9	4,64—5,22	13—23	3,99—4,43	33—47	0,764—0,954	13,3—14,4	64—83	forciert

Es ergab sich aus diesen Versuchen, daß während des Tiefatmens von T. K. und M. A. 2 Perioden zu unterscheiden sind. Eine erste kurze Periode, von ca. 20 bis 30 Minuten Dauer, in der die Lungenventilation ansehnlich, jedoch nicht über die Hälfte der Norm gesteigert ist. Während dieser Zeit ist der O_2-Verbrauch unverändert geblieben, die CO_2-Ausgabe hingegen hat ansehnlich zugenommen, demzufolge auch der R. Q. eine ganz erhebliche Steigerung von ca. 0,73 auf ca. 0,96 aufweist. Dieser ersten Periode folgt eine zweite, in der die Lungenventilation um mehr als die Hälfte (bis auf das Doppelte) zugenommen hatte, und nun neben der Kohlensäure-Ausgabe auch der O_2-Verbrauch eine Steigerung von zunehmender Tendenz aufweist.

In der ersten Periode des Tiefatmens handelt es sich einfach um

[1]) A. Bornstein und B. v. Gartzen, Über den respirat. Stoffwechsel bei statischer Arbeit III. Mittlgn. Arch. f. d. ges. Physiol. 109, 629, 1905.

Digitized by Google

eine erhöhte Mehrausgabe von CO_2 (nicht aber um Mehrproduktion infolge gesteigerter Glykogenverbrennung), die infolge der gesteigerten Lungenventilation und der dadurch bedingten Herabsetzung des CO_2-Partialdruckes der Alveolarluft in erhöhter Menge vom Blut nach außen abströmt. Die in dieser Periode noch mäßige Steigerung der Lungenventilation erfordert allerdings einen Mehraufwand an Muskelarbeit, der aber nicht so groß ist, als daß er im Gesamt-Gaswechsel überhaupt oder erheblich sich bemerkbar machen würde.

Allerdings ließe sich gegen diese Deutung auch folgendes einwenden. Bei starker Inanspruchnahme der Atemmuskulatur könnte Glykogen in gesteigerter Menge verbrannt werden, ohne daß es zu einem Mehrverbrauch von O_2 käme, da ja der calorische Wert des Verbrauchten O_2 bei Glykogenverbrennung wesentlich höher ist als bei Verbrennung von Fett oder Eiweiß. Es könnte also der O_2-Verbrauch auch bei erhöhtem Arbeitsaufwand, also bei gesteigertem Energieumsatz, unverändert bleiben. Daß man eine erhöhte Glykogenverbrennung nicht annehmen muß, soll weiter unten gezeigt werden.

Im Gegensatz zur 1. Periode wird man betreffs der 2. Periode nicht fehlgehen, wenn man für dieselbe entweder eine apnoëartige Verfassung der Versuchsperson annimmt, in der es einer gewissen zunehmenden Anstrengung bedarf, um die intendiert tiefere Atmung noch eine Weile fortzusetzen oder aber einen erhöhten Gaswechsel der ermüdeten Muskeln, der von mehreren Autoren angenommen wird. (S. weiter unten.) Wie dem immer sei, es kommt zu einer ansehnlichen Mehrleistung der Atemmuskulatur, die zur starken Steigerung der Lungenventilation aufgeboten wird und nunmehr auch zu einer sehr deutlichen Steigerung des O_2-Verbrauches; desgleichen auch zu einer weiteren Steigerung der CO_2-Ausgabe, welch letztere Steigerung nicht nur auf Mehrausgabe, sondern auch auf einer Mehrproduktion beruht.

B. Versuche an K. L.

Erst nachdem obige Deutung der an T. K. und M. A. erhaltenen Versuchsergebnisse gelungen ist, wurden die Resultate der an Versuchsperson K. L. ausgeführten Versuche, die jenen zeitlich vorangingen, verständlich. Die Dauer des forcierten Atmens war hier eine kürzere, so daß für diese ganze Periode ein Mittelwert berechnet werden konnte. Die Daten dieser Versuche sind in nachfolgender Tabelle III enthalten. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Diese Versuchsergebnisse sind einfach so zu deuten, daß K. L. es von Anfang her nicht fertig brachte, so leicht zu atmen wie T. K. und M. A. Dementsprechend war in allen an K. L. ausgeführten Versuchsreihen der Gaswechsel stark erhöht, die CO_2-Ausgabe allerdings weit stärker als der O_2-Verbrauch, so daß der R. Q. ebenfalls eine starke Steigerung aufwies. Die Steigerung des Gaswechsels dieser Versuchsperson ist das Ergebnis zweier konkurrierender Momente, deren eines, die erhöhte Lungenventilation, bloß zu einer Steigerung der CO_2-Ausgabe führt, während

Digitized by Google

Tabelle III.

Gaswechsel des K. L. bei forcierter Atmung.

Versuchsreihe	Versuchs-Nr.	O_2-Verbrauch pro 1′ und 1 kg ccm	O_2-Verbrauch Zunahme %	CO_2-Ausgabe pro 1′ und 1 kg ccm	CO_2-Ausgabe Zunahme %	R. Q.	Lungenventilation pro 1′ Liter	Lungenventilation Zunahme %	Atmung
10	1,2	3,68		2,82		0,774	7,1		normal
	3—5	4,61	25	5,49	95	1,194	11,7	65	forciert
11	1,2	3,23		2,61		0,812	6,4		normal
	3—6	4,71	46	5,36	107	1,142	12,0	87	forciert
12	1,2	3,19		2,75		0,860	6,7		normal
	3—6	4,27	34	4,36	58	1,029	8,6	28	forciert
13	1,2	3,19		2,61		0,817	6,2		normal
	3—7	4,51	41	4,93	89	1,050	10,0	60	forciert

durch das zweite Moment, durch die erhöhte Muskeltätigkeit, es zu einer Mehrproduktion von CO_2 und einem Mehrverbrauch von O_2 kommt.

Diese Versuche sind denen von Bornstein und Gartzen[1]), von Reach und Röder[2]) sowie denen von Liljestrand[3]) gleichzustellen, mit dem Bemerken jedoch, daß bei Bornstein und Gartzen infolge der weit frequenteren Atmung, der O_2-Verbrauch — sowie auch die CO_2-Produktion und CO_2-Ausschwemmung — weit mehr gesteigert waren als in meinen Versuchen. Namentlich betrug die Steigerung des O_2-Verbrauches meistens über 60%, in einzelnen Versuchen über 100%.

II. Versuche mit gesteigerter Muskelarbeit ohne und mit gesteigerter Lungenventilation.

A. Versuche an B. J.

Wenn schon die oben erwähnte Versuchsperson K. L. es nicht zuwege brachte, ohne besondere Anstrengung, wie es T. K. und M. A. gelang, forciert zu atmen, gelang dies der Versuchsperson B. J. noch weniger. Gerade aus diesem Grunde sind diese Versuche, deren Ergebnisse in nachfolgender Tabelle IV zusammengestellt sind, besonders lehrreich. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Die Ergebnisse der an B. J. ausgeführten Versuche fielen ganz eindeutig aus. Die Versuchsperson hat es, trotz der darauf verwendeten

---

[1]) l. c.

[2]) Felix Reach und Ferdinand Röder, Über den Energieverbrauch bei der Atemarbeit, diese Zeitschr. 22, 471, 1909.

[3]) Liljestrand, Über die Größe der Kohlensäureabgabe usw., Skand. Arch. f. Physiol. 33; 171, 1916.

Digitized by Google

Tabelle IV.

Gaswechsel des B. J. bei forcierter Atmung.

Versuchsreihe	Versuchs-Nr.	O_2-Verbrauch pro 1′ und 1 kg ccm	O_2-Verbrauch Zunahme %	CO_2-Ausgabe pro 1′ und 1 kg ccm	CO_2-Ausgabe Zunahme %	R. Q.	Lungenventilation pro 1′ und 1 kg Liter	Lungenventilation Veränderung %	Atmungsfrequenz pro 1′	Atmungsgröße pro Atemzug Liter	Atmungsgröße Zunahme %	Atmung
15	1—2	3,82		3,02		0,786	7,9		18	0,44		normal
	3—6	4,44	16	3,62	20	0.815	6,6	— 16	8	0,82	86	forciert
	7—9	3,78		2,90		0,770	7,1		15	0,47		normal
16	1—2	3,44		2,49		0,721	6,7		17	0,40		normal
	3—8	4,25	23	3,33	34	0,786	6,0	— 10	8	0,75	88	forciert
	9—12	3,58		2,74		0,761	6,9		18	0,38		normal
17	1—2	3,84		2,74		0,715	7,3		17	0,43		normal
	3—8	4,27	11	3,16	15	0,736	5,8	— 20	8	0,72	67	forciert
	9—13	3,66		2,80		0,725	6,8		18	0,98		normal
18	1—2	3,99		2,62		0,657	7,3		18	0,40		normal
	3—8	4,46	12	3,35	24	0,753	6,7	— 8	10	0,67	68	forciert
	9—13	3,72		2,70		0,707	7,2		20	0,36		normal

Mehrleistung der Atemmuskulatur, nicht fertig gebracht, die Lungen ausgiebiger zu ventilieren. Infolge der gesteigerten Muskeltätigkeit kam es zu einer deutlichen Zunahme des O_2-Verbrauches, die selbstverständlich auch mit einer Steigerung der CO_2-Ausgabe verbunden sein mußte. Da aber die Zunahme der CO_2-Ausgabe jedesmal etwas größer war als die der O_2-Aufnahme, war auch der R. Q. etwas angestiegen, genau wie dies von Loewy[1]) in seiner zusammenfassenden Darstellung des Gaswechsels bei Muskelarbeit beschrieben, bzw. vorher in eigenen Versuchen gefunden wurde.

Man wäre zunächst geneigt, in diesem Befund einen Widerspruch in den Besprechungen auf S. 12 zu sehen, indem dort behauptet werden konnte, daß eine Steigerung des R. Q. bei erhöhter Lungenventilation, also bei erhöhtem Minutenvolum, als rein physikalischer Vorgang aufgefaßt werden muß. Der Widerspruch bestünde darin, daß ja bei der Versuchsperson B. J. das Minutenvolumen während des Tiefatmens nicht vergrößert, sondern um 8 bis 16% herabgesetzt ist und die CO_2-Ausgabe trotzdem noch etwas mehr als die O_2-Aufnahme zugenommen hatte. Der Widerspruch klärt sich aber sofort auf, wenn wir nicht das Verhalten des Minutenvolumens, sondern [das des auf je einen Atemzug entfallenden Luftvolumens, also der Atemgröße, auf die es hier in erster Linie ankommt, verfolgen. In allen 4 Versuchen zeigt dieses Volumen, sobald das Tief-

[1]) A. Loewy in Oppenheimers Handb. d. Biochem. 4 I, 157 und Arch. f. d. ges. Physiol. 49, 405, 1891.

Digitized by Google

atmen beginnt, die ansehnliche Zunahme von 67 bis 88%, durch welche Zunahme die Bedingungen der Herabsetzung der CO_2-Tension in der Alveolarluft und die vermehrte CO_2-Ausgabe wohl gegeben sind.

Natürlich muß zugegeben werden, daß die Atemgröße (pro ein Atemzug beförderte Luftmenge) keine Größe darstellt, mit der ohne weiteres allein, ohne im Zusammenhang mit anderen Größen gerechnet werden kann; es sind ja noch konkurrierende Momente, wie Atemfrequenz und Minutenvolumen, mit im Spiel, die das Resultat beeinflussen können und müssen. Ja, es ist selbstverständlich, daß das Endergebnis ein verschiedenes, bald in der Richtung einer Minderausgabe, bald in der einer Mehrausgabe von CO_2 gelegenes sein kann, je nachdem die drei erwähnten Faktoren, jeder für sich, entweder zu- oder abnehmen. Ohne mich darauf einzulassen, für die hier mitgeteilten Versuche eine Berechnung auszuführen, will ich eben nur betonen, daß eine Mehrabgabe von Kohlensäure auch bei herabgesetztem Minutenvolumen auf rein physikalischem Wege erklärt werden kann, so daß eine Mehrverbrennung von Glykogen nicht angenommen werden muß.

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß Steigerung der Muskeltätigkeit wohl zu einer Steigerung des Gaswechsels führt, wobei jedoch im Gegensatz zu den S. 11 u. 12 besprochenen Versuchen mit gesteigerter Ventilation — die Zunahme der CO_2-Ausgabe nicht erheblich größer ist als die der O_2-Aufnahme, so daß es auch nicht zu einer erheblichen Steigerung des R. Q. kommt.

B. Versuche an K. B.

Besonders lehrreich und geeignet, Licht auf die hier besprochenen Fragen zu werfen, waren die an der Versuchsperson K. B. angestellten Versuche. Dieser junge Mann, der an Myotonia congenita litt, wurde dem Prof. Hári, der die nun zu besprechenden Versuche ausgeführt hatte, von Herrn Priv.-Doc. Fr. v. Reuß, zur Untersuchung seines Gaswechsels zugeführt, wofür letzterem an dieser Stelle besonderer Dank quittiert sei.

Zunächst wurde der Nüchtern-Gaswechsel des K. B. in einigen Versuchsreihen festgestellt und wurden nachfolgende, in Tabelle V, zusammengestellte Werte erhalten. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Tabelle V.

Grundumsatz des K. B.

Versuchsreihe	Pro 1′ und 1 kg	
	O_2-Verbrauch ccm	CO_2-Ausgabe ccm
19	3,05	2,19
20	3,39	2,52
21	3,35	2,54
22	3,46	2,72

Digitized by Google

Die drei letztangeführten Versuchsreihen zeigen eine sehr gute Übereinstimmung des O_2-Verbrauches, während hingegen in der ersten Versuchsreihe der Verbrauch erheblich geringer war. Ähnliche Unstimmigkeiten wiederholten sich im Laufe der weiteren Versuche und sind in der wechselnden Verfassung der Muskulatur der Versuchsperson begründet. An manchen Tagen gab K. B. selbst an, daß seine Muskulatur sich in einem „krampfartigen Zustande", an anderen Tagen wieder in „leichtem Zustande" befindet. Da es in unseren Versuchen weniger auf eine Kenntnis des wirklichen Grundumsatzes, als auf Änderungen im Gaswechsel ankommt, werden wir von den erwähnten Unstimmigkeiten wohl absehen dürfen.

Der besondere Zustand der Muskulatur des K. B., der relativ wenig umfangreiche Muskelbewegungen bloß unter augenscheinlich sehr starker Anstrengung vollbringen konnte, war besonders geeignet, die Folgen starker Muskelaktionen an dieser Versuchsperson zu prüfen. In den nun zu beschreibenden Versuchsreihen wurde K. B., nachdem in einigen vorangehenden Versuchen sein Nüchtern-Ruhe-Gaswechsel bestimmt war, verhalten, folgende Bewegungen auszuführen: Arme zweimal ausbreiten und zurückziehen, Beine ein- bis zweimal bauchwärts ziehen und wieder strecken! Diese, für einen Muskelgesunden wohl nicht sehr erheblichen Bewegungen, die 2 bis 3′ lang dauerten, wurden von K. B. unter augenscheinlich großer Anstrengung ausgeführt; knapp nachdem oder bevor sie beendet waren, wurde der Versuch (Entnahme der Luftprobe, Bestimmung der Lungenventilation usw.) begonnen. Die Bewegungen ließ Hári aus dem Grunde nicht während des Versuches ausführen, um denselben nicht den kaum vermeidlichen Fährnissen auszusetzen, wie etwa Verschiebung des Kautschuk-Mundstückes infolge der Anstrengungen usw. Da aber die Probenahme sich unmittelbar an die Bewegung anschloß und von sehr kurzer Dauer war, können die Versuche so betrachtet werden, als wenn die Bewegungen während derselben ausgeführt worden wären. Diese Versuche führten zu folgendem, in Tabelle VIa zusammengestellten Ergebnisse. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Unter all diesen Versuchsreihen lieferte Nr. 26 ein von den übrigen durchaus verschiedenes, auch sonst kaum verständliches Ergebnis. Da es sich hier offenbar um Fehlversuche handelt, soll von diesen abgesehen und nur von den übrigen vier Versuchsreihen die Rede sein.

Von diesen vier Versuchsreihen zeigen drei in charakteristischer Weise den verschiedenen Einfluß, den verstärkte Muskeltätigkeit einerseits und erhöhte Lungenventilation andererseits auf den Gaswechsel ausüben.

In nachfolgender Tabelle VIb sind die Daten aus Tabelle VIa, die sich auf die prozentuale Zunahme der Lungenventilation des O_2-Verbrauches und der CO_2-Ausgabe in den genannten vier Versuchsreihen beziehen, nebeneinandergestellt.

Man sieht ohne weiteres, daß in der Versuchsreihe 25 die Ventilation in den beiden Versuchen nahezu gleich stark zugenommen hatte, die

Digitized by Google

Tabelle VIa.

Gaswechsel des K. B. bei intendierter Muskelaktion.

Versuchsreihe	Nummer d. Versuches	O_2-Verbrauch pro 1′ und 1 kg		CO_2-Ausgabe pro 1′ und 1 kg		R. Q.	Lungen-Ventilation		Art des Versuches
		ccm	Zunahme %	ccm	Zunahme %		pro 1′ Liter	Zunahme %	
23	1—3	3,31		2,57		0,772	5,7		Ruhe
	4	4,72	43	4,60	79	0,976	8,3	46	Bewegung
	5	4,66	41	4,11	60	0,883	7,6	25	Bewegung
24	1—3	3,22		2,50		0,777	5,4		Ruhe
	4	4,74	47	3,84	54	0,811	8,3	54	Bewegung
	5	4,02	25	2,97	19	0,740	7,3	35	Bewegung
25	1—3	2,81		2,27		0,810	5,2		Ruhe
	4	3,48	24	2,85	26	0,820	6,8	31	Bewegung
	5	3,35	19	2,89	27	0,864	7,0	34	Bewegung
	6, 7	2,78		2,13		0,765	4,9		Ruhe
26	1—3	3,51		2,68		0,765	5,2		Ruhe
	4	3,60	3	2,49	— 7	0,662	5,3	0	Bewegung
	5, 6	3,69		2,86		0,771	5,3		Ruhe
27	1—3	3,09		2,24		0,727	5,1		Ruhe
	4	3,47	12	2,57	15	0,741	6,3	23	Bewegung
	5	3,53	14	3,03	35	0,879	7,0	37	Bewegung
	6, 7	3,11		2,34		0,756	5,1		Ruhe

Tabelle VIb.

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Prozentuale Zunahme		
		der Lungen-Ventilation	der CO_2-Ausgabe	des O_2-Verbrauches
23	4	46	79	43
	5	25	60	41
24	4	54	54	47
	5	35	19	25
25	4	31	26	24
	5	34	27	19
27	4	23	15	12
	5	37	35	14

CO_2-Ausgabe ebenfalls denselben Anstieg aufwies; dementsprechend ging in Versuchsreihe 23, 24 und 27 die starke Zunahme der Ventilation mit einem stärkeren Anstieg der CO_2-Ausgabe einher. Hingegen war die Zunahme des O_2-Verbrauches, wenigstens in den Versuchsreihen 23 und 27, innerhalb je einer Versuchsreihe annähernd dieselbe geblieben, ob die Lungenventilation weniger oder mehr zugenommen hatte. (In Versuchsreihe 24 führte eine starke Zunahme der Lungenventilation auch zu einer stärkeren Zunahme des O_2-Verbrauches.)

Digitized by Google

Es geht also aus diesen Versuchen dasselbe, was schon A. Loewy[1]) gefunden hatte, hervor, daß nämlich die Steigerung der Muskeltätigkeit wohl von einer Steigerung des Gaswechsels begleitet wird, jedoch ohne daß die CO_2-Ausgabe wesentlich stärker als der O_2-Verbrauch zunehmen würde, sodaß gar kein Grund vorliegt, die Steigerung des R. Q., sofern diese infolge einer erhöhten Lungenventilation zustandekommt, anders als einer Ausventilierung der CO_2 zu erklären, und es unbegründet ist, hierfür eine plötzlich eintretende Mehrverbrennung von Glykogen verantwortlich zu machen.

Daß dem so ist, geht aus zwei weiteren Versuchsreihen hervor, die an derselben Versuchsperson K. B. ausgeführt wurden, und in der K. B. innerhalb je einer Versuchsreihe abwechselnd einmal bloß tief atmen, ein anderes Mal wieder die erwähnten Bewegungen ausführen mußte

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle VII zusammengestellt. (Die Daten der einzelnen Versuche siehe in der Generaltabelle im Anhang.)

Tabelle VII.

Gaswechselversuche an K. B., in denen bald tief geatmet, bald eine Muskelaktion ausgefünrt wurde.

Versuchsreihe	Versuchsnummer	O_2-Verbrauch pro 1′ u. 1 kg ccm	O_2-Verbrauch Zunahme %	CO_2-Ausgabe pro 1′ u. 1 kg ccm	CO_2-Ausgabe Zunahme %	R. Q.	Lungen-Ventilation pro 1′ Liter	Lungen-Ventilation Zunahme %	Art des Versuches
28	1—3	3,26		2,36		0,722	5,3		Ruhe
	4	3,24	0	3,31	40	1,022	8,9	68	Forciertes Atmen
	6	3,34	2	3,04	29	0,931	7,0	32	Forciertes Atmen
	8	4,41	35	4,12	74	0,931	10,1	91	Bewegung
29	1—3	3,68		2,79		0,760	5,9		Ruhe
	4	3,23	− 12	3,76	35	1,172	10,4	76	Forciertes Atmen
	6	4,55	24	3,93	41	0,865	8,1	37	Bewegung

Das Ergebnis dieser beiden Versuchsreihen entspricht genau dem, was aus den Versuchen mit gesteigerter Muskelaktion allein gefolgert wurde: Bei gesteigerter Lungenventilation findet keine Zunahme des O_2-Verbrauches statt, wohl aber eine ansehnliche Steigerung der CO_2-Ausgabe (Versuch 4 und 6 der Versuchsreihe 28, und Versuch 4 der Versuchsreihe 29), bei gesteigerter Muskeltätigkeit eine Steigerung sowohl des O_2-Verbrauches wie auch der CO_2-Ausgabe (Versuch 8 der Versuchsreihe 28 und Versuch 6 der Versuchsreihe 29).

[1]) A. Loewy, Die Wirkung ermüdender Muskelarbeit auf den respiratorischen Gaswechsel. Arch. f. d. ges. Physiol. 49, 405, 1891.

Digitized by Google

III. Lassen sich meine Versuchsergebnisse auch anders als aus einer Ausventilierung von CO_2 infolge der Verringerung der CO_2-Tension in der Alveolarluft deuten?

Wenn ich es auf Grund der vorangehend besprochenen Versuche ruhig ablehnen konnte, die bei erhöhter Lungenventilation erfolgende Steigerung des R. Q. von einer Mehrverbrennung von Glykogen abzuleiten, vielmehr diese Erscheinung nur einer Mehrausgabe von CO_2 infolge der verminderten CO_2-Tension in der Alveolarluft zuschreiben durfte — wie es zahlreiche Autoren vor mir taten —, wird es nicht unnütz sein, auf solche Momente hinzuweisen, die direkt für eine Ausventilierung der CO_2 resp. direkt gegen eine Mehrverbrennung von Glykogen sprechen.

1. Ein solcher Moment war bereits in den oben besprochenen Versuchen darin gegeben, daß in manchen Versuchsreihen (K. L. Tabelle III, K. B. Tabelle VII) der R. Q. einen Wert erlangte, der stets bedeutend größer war als 1. — Wie hoch die Menge des verbrennenden Glykogens immer ansteigt, wird es ja nie dazu kommen, daß Glykogen allein verbrenne, der R. Q. kann also aus dieser Ursache allein den Wert 1 nie erreichen, geschweige denn den Wert 1,03 bis 1,19, wie in Versuchsreihen 10 bis 13, oder 1,02 bis 1,17 in den Versuchsreihen 28 und 29, oder gar 1,19 bis 1,40 wie in der Versuchsreihe 14. (Quotienten bis zu 1,47 wurden unter ähnlichen Bedingungen schon von Speck[1]), bis zu 1,34 von Bornstein u. Gartzen[2]), und noch weit höhere von Liljestrand[3]) beschrieben.) Solch hohe Quotienten kommen sonst überhaupt nur vor, wenn Fett aus Kohlenhydraten gebildet wird, wie an den mit Kohlenhydraten reichlich gefütterten Gänsen wiederholt beschrieben wurde. Für unsere Versuche liegt die einzig mögliche Erklärung in der Ausventilierung der CO_2 aus dem Blute.

2. Nur durch eine Ausventilierung der CO_2 kann es erklärt werden, daß — mit alleiniger Ausnahme der Versuchsreihe 12 — die CO_2-Ausgabe in allen Versuchsreihen

[1]) l. c. S. 15.
[2]) l. c.
[3]) l. c. S. 629.

Digitized by Google

mit protrahiert forcierter Atmung (Nr. 9 bis 13) bereits in dem ersten Versuch mit forcierter Atmung ihren größten Wert erreicht hatte und in den nachfolgenden Versuchen allmählich wieder abfiel, trotzdem die Lungenventilation in den noch nachfolgenden Versuchen entweder unverändert geblieben ist oder gar noch zugenommen hat. Da der O_2-Verbrauch offenbar aus dem S. 12 erwähnten Grunde im Gegensatz zur CO_2-Ausgabe im Verlaufe der Versuche noch etwas zugenommen hat, mußte es selbstverständlich aus doppeltem Grunde dazu kommen, daß der R. Q. bereits im ersten Versuche mit forcierter Ventilation seinen Höchstwert erreichte, um dann mehr oder minder regelmäßig abzufallen. Besonders instruktiv sind nachstehende Werte aus der Periode der forcierten Atmung in Versuchsreihe 11.

Versuch	CO_2-Ausgabe ccm	O_2-Aufnahme ccm	R. Q.	Lungenventilation L
3	6,2	4,6	1,34	11,8
4	5,9	4,6	1,28	12,6
5	4,8	4,7	1,02	11,6
6	4,5	4,9	0,92	12,0

3. In einigen der vorangehend beschriebenen Versuchsreihen mit forcierter Lungenventilation habe ich die Versuche nicht nach einer kürzer oder länger andauernden Periode des forcierten Atmens abgeschlossen, sondern bei nunmehr wieder ruhiger normaler Lungenventilation fortgesetzt und bin zu folgendem in Tabelle VIII zusammengestelltem Ergebnis gelangt.

In dieser Tabelle habe ich in jeder Versuchsreihe 1. den Wert vom letzten Versuche mit forcierter Atmung, 2. die Werte vom ersten und 3. vom letzten Versuch bei wiedergekehrter normaler Atmung eingetragen. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

(Die Versuche an B. J., in denen an den oben S. 14 mitgeteilten Gründen der R. Q. sich bei der forcierten Atmung nicht hob, sind hier natürlich nicht angeführt.)

Wie aus Tabelle VIII ersichtlich, fiel die CO_2-Ausgabe, sobald das Tiefatmen aufgehört hatte, bereits im ersten Versuch mit normaler Lungenventilation weit unter den Wert, den sie bei der anfänglichen ruhigen Atmung hatte; und von diesem Tiefstand hob sie sich im Laufe

Digitized by Google

Tabelle VIII.

Prolongierte Versuche, in denen gegen Schluß zu wieder normal geatmet wurde.

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Pro 1′ und 1 kg				R. Q.	Art des Versuches
		O_2-Verbrauch		CO_2-Ausgabe			
		ccm	Änderung %	ccm	Änderung %		
9	9	5,12		4,38		0,855	forciert
	11	4,53	— 12	2,73	— 38	**0,603**	normal
	14	4,30	— 16	3,10	— 29	0,723	„
10	5	4,82		5,50		1,141	forciert
	8	3,94	— 18	1,99	— 65	0,504	normal
	10	3,55	— 26	2,40	— 56	0,676	„
11	6	4,91		4,52		0,922	forciert
	7	3,79	— 24	1,83	— 60	**0,493**	normal
	9	3,66	— 25	2,32	— 49	0,632	„
12	6	4,39		4,18		0,953	forciert
	7	3,37	— 23	1,81	— 57	**0,537**	normal
	9	3,43	— 22	2,69	— 35	0,785	„
13	7	4,74		5,33		0,892	forciert
	8	3,38	— 29	1,54	— 71	**0,455**	normal
	10	3,18	— 33	2,23	— 58	0,739	„

der nächsten Versuche, doch in der Regel nicht ganz bis zu ursprünglicher Höhe. Demgegenüber fiel der O_2-Verbrauch zwar ebenfalls sofort nach Beginn der Normalatmung ab, doch lange nicht unter den Wert, denn er zu Beginn der Versuche hatte; ja sogar er blieb in der großen Mehrzahl der Versuche über dem ursprünglichen Wert.

Dementsprechend war auch der R. Q. beim Einsetzen der ruhigen Atmung sofort sehr stark, auf 0,6 bis 0,5, gesunken und erreichte erst allmählich seine ursprüngliche Höhe annähernd wieder.

Der starke, in einzelnen Versuchsreihen enorme Abfall der CO_2-Ausgabe läßt zweifellos die einzige Deutung zu, daß von dem Augenblick angefangen, wo die erhöhte Lungenventilation sistierte, auch das Moment aufhörte, das zur Herabsetzung der CO_2-Tension in der Alveolarluft geführt hatte. Dieser auf eine nunmehr annäherungsweise normale Höhe erhobenen Tension steht die durch die vorangehende Mehrabgabe herabgesetzte CO_2-Tension im Blut gegenüber.

(Einigermaßen befremdend ist, daß die O_2-Aufnahme, deren Erhöhung während des forcierten Atmens durch die gesteigerte Muskeltätigkeit begründet erscheint, nach der Rückkehr zur normalen Atmung, also nach der Sistierung der gesteigerten Muskeltätigkeit, wohl abfällt, jedoch erst allmählich und in manchen Versuchsreihen sogar in den

Digitized by Google

letzten Versuchen noch nicht auf das ursprüngliche Niveau gesunken ist. Meines Erachtens ist diese Erscheinung aus der bekannten Tatsache abzuleiten, daß die O_2-Spannung im kreisenden Blut auch von der mitanwesenden Kohlensäure beeinflußt wird. Bei einem großen Tiefstand des CO_2-Gehaltes des Blutes ist die O_2-Spannung am geringsten, daher die Aufnahmefähigkeit des Blutes für O_2 am höchsten, jedenfalls höher als normal. Erst in dem Maße, wie der CO_2-Gehalt des Blutes zunimmt, wird dessen O_2-Aufnahmefähigkeit immer geringer. Daß daneben noch der von manchen Autoren betonte erhöhte O_2-Verbrauch des ermüdeten Muskels figuriert, wie auch nach der Annahme anderer Autoren, daß die Restaurierung und der mit dieser einhergehende erhöhte O_2-Verbrauch mit der Muskelcontraction nicht gleichzeitig vor sich geht, vielmehr derselben erst hinterher folgt, ist immerhin auch möglich.)

Die Annahme, daß der anfängliche enorme Abfall der CO_2-Ausgabe und der weit geringere Abfall der O_2-Aufnahme bei Sistierung der forcierten Atmung davon herrühre, daß nun Glykogen wieder in beträchtlich reduzierter Menge verbrenne, ist durchaus unwahrscheinlich. Diese Annahme wird sogar gänzlich hinfällig, wenn wir das Verhalten des R. Q. in diesen Nachversuchen beobachten. Werte der R. Q. von 0,455 (Versuchsreihe 39), 0,493 (Versuchsreihe 36) und 0,537 (Versuchsreihe 37), wie dies bereits von Speck[1]), später von Bornstein und Gartzen[2]) (bis herunter zu 0,47) beschrieben wurde, sind nicht anders, als oben dargelegt wurde, zu erklären, nämlich durch ein stark behindertes Abströmen der CO_2 aus dem CO_2-arm gewordenen Blute gegen die Alveolarluft, die ihrerseits wieder CO_2-reicher geworden ist; außer man wollte jetzt in Fortsetzung des schon oben als falsch bezeichneten Gedankenganges annehmen, daß nach dem Sistieren der forcierten Atmung Glykogen zum Ersatz des Verbrauchten aus Fett gebildet würde. Daß dies nicht möglich ist, geht unzweifelhaft daraus hervor, daß ich in mehreren anderen Versuchsreihen, so auch in den genannten Versuchsreihen 36, 37 und 39, zwischen den einzelnen Versuchen keine oder bloß eine ganz geringe Pause eintreten ließ, so daß dem letzten Versuch mit forcierter Atmung der erste Versuch mit normaler Atmung unmittelbar auf dem Fuß folgte, wie aus nachfolgender Tabelle IX hervorgeht:

Daß ein solch radikaler Umschwung im Stoffwechsel in solch kurzer Zeit sich einstellte, ist nun ganz und gar unmöglich und nun erst recht unmöglich in Versuchsreihe 14 (Tabelle X), in der in mehrfacher Wiederholung je einem kurzen Versuch mit forcierter Atmung ein solcher mit normaler Atmung auf dem Fuß folgte, und in denen ebenfalls krasseste Unterschiede in den R. Q. vorhanden waren.

---

[1]) l. c. S. 23.
[2]) l. c.

Digitized by Google

Tabelle IX.

Versuchsreihe	Versuchsnummer	Atmung	Dauer des Versuchs	R. Q.
11	6	forciert	9° 40′— 9° 45′	0,922
	7	normal	9° 48′— 9° 55′	0,493
12	6	forciert	9° 41′— 9° 46′	0,953
	7	normal	9° 48′— 9° 56′	0,537
13	7	forciert	10° 12′—10° 17′	0,892
	8	normal	10° 17′—10° 27′	0,455

Tabelle X.

Versuchsreihe 14.

Versuchsnummer	Atmung	Dauer des Versuches	R. Q.
3	forciert	9° 25′— 9° 28′	1,343
4	normal	9° 28′— 9° 34′	0,663
5	forciert	9° 57′—10° 00′	1,398
6	normal	10° 01′—10° 06′	0,816
7	forciert	10° 22′—10° 24′	1,275
8	normal	10° 25′—10° 32′	0,626
9	forciert	10° 43′—10° 46′	1,192
10	normal	10° 52′—10° 57′	0,751

Aus denselben Gründen ist es für die hier beschriebenen Versuche überflüssig, anzunehmen — wie dies Durig und Zuntz[1]) für ihre Versuche mit protrahierter starker Muskelarbeit tun konnten —, daß sich in der Periode des forcierten Atmens saure Produkte gebildet hätten, durch die CO_2 aus den Carbonaten ausgetrieben wurde; umgekehrt, daß CO_2 von den Alkalien der Körpersäfte wieder absorbiert wird, sobald infolge des Sistierens der forcierten Atmung die genannten sauren Produkte der Verbrennung anheimfallen und daß es auf diese Weise zur CO_2-Retention kommt. Diese Annahme ist für meine Versuche um so eher überflüssig, da ja von einer besonders anstrengenden Muskelarbeit bei der forcierten Atmung nicht die Rede sein kann.

Ebensowenig lassen sich die hier beschriebenen Versuche mit denen von Zuntz und Schumburg[2]) vergleichen, in denen eine starke Arbeit (Marsch) geleistet wurde und in denen aus dem Sinken des R. Q. nach dem Marsch gefolgert werden konnte, daß „. . . an Stelle der durch die Arbeit mehr oder weniger stark aufgebrauchten Kohlenhydrate reichlicher Fett . . . herangezogen wird".

[1]) A. Durig u. N. Zuntz, Die Nachwirkung der Arbeit auf die Respiration in größeren Höhen. Skand. Arch. f. Physiologie 29, 133, 1913.

[2]) Studien zu einer Physiologie des Marsches, Berlin 1901, 255.

Digitized by Google

Ehe ich schließe, sei es noch gestattet, auf die eingangs erwähnte, groß angelegte Arbeit von Benedict und Cathcart zurückzukommen, in der aus den Ergebnissen einer überaus großen Reihe von Versuchen aus einer leichten Steigerung der R. Q. während einer starken Arbeitsleistung im Vergleich mit dem Ruhezustand auf eine erhöhte Beteiligung von Kohlenhydraten an den Verbrennungsprozessen gefolgert wird. Benedict und Cathcart waren sich dessen wohl bewußt[1]), daß eine Steigerung der Lungenventilation an sich bereits zu einer Erhöhung des R. Q. führen kann, ohne daß hieraus allein auf eine Veränderung der katabolischen Vorgänge gefolgert werden dürfte. Darum — sagen sie — begann ein „Arbeitsversuch" nie, ehe die Versuchsperson nicht mindestens 15 Minuten dieselbe Arbeit geleistet hatte, wie nachher in dem Arbeitsversuche selbst geleistet wurde.

Nun geht aber sowohl aus meinen wie aus den Arbeiten früherer Autoren hervor, daß das forcierte Atmen weit länger als 15 Minuten lang fortgesetzt werden muß, ehe der anfangs stark gesteigerte R. Q. wieder zur Norm zurückkehrt. In Benedicts und Cathcarts Versuchen kann daher die von den Autoren gefundene Steigerung der R. Q. sehr wohl durch Ausventilierung erklärt werden, um so mehr, da es eine ganze Reihe unter diesen Versuchen gibt, in denen nicht einmal 15 Minuten vergingen, ehe nach dem Einsetzen der Muskelarbeit mit dem Respirationsversuch begonnen wurde.

Es läßt sich aber aus den Daten dieser Versuche direkt nachweisen, daß in ihnen die Steigerung der R. Q. durch die die starke Arbeitsleistung begleitende Steigerung der Lungenventilation hervorgerufen wurde. In nachfolgender Tabelle XI habe ich nämlich von Benedicts und Cathcarts Versuchsreihen in allen denjenigen, in denen mehrere Ruheversuche Arbeitsversuchen folgten und in denen keine der zu vergleichenden Daten fehlten, die Steigerung der Ventilation, des R. Q. sowie auch des O_2-Verbrauches in dem den Ruheversuchen folgenden ersten Arbeitsversuche berechnet und die Versuche nach dem absteigenden Werte der Zunahme der Lungenventilation geordnet. (Diejenigen Versuchsreihen, in denen den Ruheversuchen Arbeitsversuche vorangingen, sind hier nicht aufgenommen, weil sie ja keine mit obigen vergleichbar, eindeutige Resultate liefern können.) Die nach der Ventilation geordneten Versuche sind dann in 2 Gruppen von je 14 Gliedern geteilt, wovon die erste die Versuche mit der stärker, die andere die mit der weniger stark gesteigerten Ventilation enthält. Für beide Gruppen habe ich dann die entsprechenden Mittelwerte berechnet.

Wie aus vorangehender Tabelle XI ersichtlich, ist während der Arbeit der R. Q. in der 1. Gruppe der Versuche im Mittelwert um 0,08 angestiegen, in der 2. Gruppe blieb er so gut wie unverändert. Wodurch unterscheiden sich die beiden Gruppen der Versuche voneinander

[1]) l. c. S. 75.

Digitized by Google

Tabelle XI.

(Aus Benedicts und Cathcarts Versuchen berechnet.)

Versuchsnummer	Beginn des Respirationsversuches wie lange nach Einsetzen d. Arbeit? Minuten	Gegenüber den Ruheversuchen war in dem Arbeitsversuch: die Lungenventilation gesteigert um %	der O_2-Verbrauch angewachsen auf den annähernd n-fachen Wert	der R. Q. vergrößert um
28	12	110	6	0,15
61	14	100	10	0,03
59	17	95	10 3/4	0,01
66	13	95	10 1/2	0,03
67	12	95	10 1/2	0,30
69	20	90	6 1/4	0,21
53	15	90	8 1/4	0,15
90	20	90	10 3/4	0,01
65	12	90	10	0,16
60	13	85	10 3/4	0,02
57	12	80	10	0,14
31	15	73	5 1/2	0,14
74	10	74	11 1/2	0,04
54	12	67	9 1/2	— 0,04
Mittelwerte:	**14**	**88**	**9 1/4**	**0,08**
55	13	52	9	— 0,01
68	19	52	7 3/4	0,08
72	16	52	9 1/4	0,06
84	15	50	9 1/2	0,05
49	15	48	10 3/4	— 0,04
48	23	47	7 3/4	— 0,06
64	13	47	9 2/3	0
50	37	43	8 1/2	0,06
52	31	40	8	0,06
70	20	37	6 1/4	— 0,06
51	16	35	10 1/2	0
42	43	35	5	— 0,03
39	20	21	5 3/4	— 0,03
38	28	— 18	5 1/3	0,07
Mittelwerte:	**22**	**39**	**8**	**0,01**

ander? 1. In der Arbeitsleistung, durch die der O_2-Verbrauch in der 1. Gruppe auf das $9\,1/4$fache, in der 2. Gruppe jedoch auf das 8fache angestiegen war. 2. In der Lungenventilation, die durch die Arbeit in der 1. Gruppe um 88%, in der 2. Gruppe jedoch bloß um 39% zugenommen hatte. 3. Darin, daß in der 1. Gruppe der Respirationsversuche durchschnittlich 14 Minuten, in der 2. Gruppe jedoch durchschnittlich 22 Minuten nach dem Einsetzen der Arbeit begonnen hatte.

Das deutliche Anwachsen des R. Q. in der 1. Gruppe darauf zurückzuführen, daß hier die Arbeitsleistung (am O_2-Verbrauch gemessen

Digitized by Google

um das $3^1/_4$fache zugenommen hatte, ist angesichts der 2. Gruppe, in der die 8fache Zunahme der Arbeitsleistung zu einer kaum merklichen Zunahme des R. Q. geführt hatte, wohl ganz und gar unmöglich. Sehr wohl erklärlich ist jedoch das verschiedene Verhalten der R. Q. in beiden Versuchsgruppen aus dem Umstande, daß

a) in der 1. Gruppe der Respirationsversuche die Steigerung der Lungenventilation größer war und nach dem Einsetzen der Arbeit mit den Respirationsversuchen früher begonnen wurde, also zu einer Zeit, wo die Ausventilierung der CO_2 noch nicht so weit gediehen war, als

b) in der 2. Gruppe, wo die Lungenventilation nicht so stark gesteigert war und mit den Versuchen durchschnittlich viel später begonnen wurde.

Die Ergebnisse der vorangehend beschriebenen Versuche und der daran geknüpften Betrachtungen lassen sich dahin zusammenfassen, daß aus einer Erhöhung der R. Q. bei forcierter Atmung wie auch bei erhöhter Muskeltätigkeit nicht auf eine relativ erhöhte Inanspruchnahme von Kohlenhydraten gefolgert werden darf, indem jene Erhöhung des R. Q. restlos durch eine Ausventilierung von CO_2 erklärt werden kann.

Diese Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung des Herrn Prof. P. Hári ausgeführt.

Digitized by Google

Generaltabelle.

Versuchsperson T. K. Körpergewicht 62 kg.

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
1	1	11h 01'	9' 46"	5430	3,92	3,12	3,43	2,73	0,796	36,2	—	
7. XI. 1916	2	11h 25'	10' 04"	5290	3,91	3,02	3,33	2,58	0,775	36,2	—	
	3	12h 0'	10' 58"	5280	3,85	2,86	3,28	2,44	0,744	36,2	—	
	4	12h 31'	9' 48"	5640	3,53	2,78	3,21	2,53	0,789	36,2	—	
2	1	10h 30'	11' 07"	5010	4,18	3,24	3,38	2,62	0,776	36,2	—	
	2	11h 01'	11' 22"	4920	4,64	3,61	3,39	2,57	0,777	—	18	Ab und zu Stokkungen in der Gasuhr.
16. XI. 1916	3	11h 37'	11' 06"	4990	4,03	3,15	3,24	2,54	0,782	—	—	
	4	12h 04'	11' 13"	5130	3,98	3,08	3,30	2,55	0,773	—	—	
3	1[1])	9h 50'	3' 42"	5280	3,93	3,00	3,35	2,56	0,765	36,0	—	
	2	10h 19'	3' 42"	5380	3,79	3,07	3,29	2,66	0,811	—	—	
21. XII. 1916	3	10h 40'	3' 51"	5510	3,59	2,86	3,15	2,54	0,806	—	—	
	4	11h 09'	3' 44"	5420	3,94	3,20	3,44	2,80	0,813	—	—	
4	1[2])	9h 30'	4' 20"	4800	4,16	3,57	3,16	2,72	0,861	—	16	
	2	9h 57'	4' 17"	5010	3,98	3,67	3,22	2,96	0,920	—	—	
27. XII. 1916	3	10h 19'	4' 17"	4920	4,18	3,59	3,32	2,81	0,848	—	—	
	4	10h 44'	3' 52"	5000	4,05	3,57	3,27	2,88	0,881	—	—	
	5	11h 07'	4' 10"	5060	4,08	3,42	3,33	2,79	0,837	36,1	—	
5	1[3])	9h 20'	4' 25"	4570	4,65	3,53	3,43	2,61	0,759	—	—	
2.I.1917	2	9h 50'	3' 36"	558	3,69	3,13	3,3	2,82	0,850	—	—	
6	1	9h 45'	4' 19"	5304	3,84	3,00	3,28	2,60	0,798	—	14	[Gasuhr.
	2	10h 11'	3' 51"	4792	4,36	3,50	3,37	2,70	0,801	—	—	Stockungen in der
4. I.	3	10h 38'	3' 35"	5317	3,90	3,30	3,35	2,90	0,865	—	14	Schläft.
1917	4	11h 01'	3' 23"	5387	3,95	3,14	3,43	2,73	0,796	36,0	—	
	1	8h 40'	7' 25"	5410	4,07	2,95	3,40	2,48	0,729	—	18	
	2	8h 54'	7' 35"	5330	3,98	2,94	3,22	2,40	0,748	—	18	
7	3	9h 13'	7' 10"	6860	3,06	2,90	3,18	3,02	0,995	—	14	
	4	9h 20'	4' 54"	7290	2,68	2,53	2,98	2,81	0,943	—	16	
12. III.	5	9h 28'	7' 05"	7190	2,92	2,62	3,15	2,82	0,896	—	14	
1919	6	9h 36'	6' 01"	8520	2,56	2,44	3,30	3,14	0,952	—	18	Forciertes Atmen.
	7	9h 42'	6' 16"	7840	2,94	2,59	3,49	3,07	0,880	—	14	
	8	9h 49'	5' 46"	8760	2,75	2,47	3,65	3,29	0,900	—	13	
	9	9h 55'	5' 29"	9690	2,62	2,30	3,85	3,39	0,880	—	18	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander

[1]) um 2 resp. 4% abweichen.

[2]) „ 3 „ 9% „

[3]) „ 1,5 „ 4% „

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
8 15. III. 1919	1	9h 13′	8′ 42″	4890	?	?	?	?	?		16	
	2	9h 28′	7′ 46″	5130	4,29	3,12	3,33	2,42	0,726		16	
	3	9h 47′	7′ 28″	6900	3,32	3,24	3,33	3,36	0,969		10	Forciertes Atmen.
	4	9h 56′	6′ 55″	7230	3,19	3,16	3,50	3,43	0,983		12	
	5	10h 05′	6′ 35″	7770	3,15	3,08	3,71	3,555	0,958		11	
	6	10h 13′	5′ 53″	8440	—	—	—	—	—		11	
	7[1])	10h 20′	5′ 26″	9110	2,74	2,61	3,78	3,60	0,953		11	
	8	10h 27′	4′ 39″	10760	2,72	2,62	4,43	4,26	0,962	36,6	12	
Versuchsperson M. A. Körpergewicht 56 kg.												
9 11. III. 1919	1	8h 50′	6′ 06″	8170	3,07	2,33	4,15	3,10	0,728	36,4	24	
	2	9h 04′	6′ 00″	8040	3,00	2,20	4,04	3,01	0,735	—	24	
	3	9h 25′	5′ 05″	10850	2,39	2,47	4,33	4,63	1,06	—	15	Forciertes Atmen.
	4	9h 30′	4′ 49″	13080	1,82	1,92	4,03	4,27	1,06	—	23	
	5	9h 36′	4′ 54″	11280	1,97	1,68	3,77	3,22	0,856	—	24	
	6	9h 43′	4′ 45″	11760	2,10	1,97	4,18	3,94	0,941	—	23	
	7	9h 48′	4′ 00″	13350	2,05	1,95	4,64	4,43	0,954	—	22	
	8	9h 54′	4′ 37″	13870	2,22	1,69	5,22	3,99	0,764	—	23	
	9	10h 01′	4′ 23″	14380	2,10	1,79	5,12	4,38	0,855	—	22	
	10	10h 06′	8′ 40″	7750	—	—	—	—	—	—	20	
	11	10h 16′	7′ 05″	7760	3,45	2,07	4,53	2,72	0,602	—	22	
	12	10h 25′	6′ 45″	7470	3,27	2,12	4,14	2,69	0,650	—	24	
	13	10h 33′	6′ 45″	7420	3,31	2,22	4,36	2,80	0,673	—	23	
	14	10h 45′	4′ 58″	8340	3,04	2,18	4,30	3,10	0,723	—	24	
Versuchsperson K. L. Körpergewicht 68 kg.												
10 25. II. 1919	1	4h 08′	5′ 29″	7230	3,60	2,78	3,84	2,96	0,772	36,0	18	
	2	4h 22′	6′ 12″	7050	3,41	2,59	3,53	2,68	0,775	—	19	
	3	4h 42′	5′ 03″	11040	2,73	3,62	4,42	5,88	1,331	—	13	Forciertes Atmen.
	4	4h 48′	4′ 58″	10880	2,87	3,18	4,59	5,098	1,110	—	13	
	5	4h 54′	4′ 12″	13340	2,46	2,80	4,82	5,50	1,141	—	14	
	8	5h 15′	9′ 14″	5510	4,87	2,45	3,94	1,99	0,504	—	18	
	9	5h 26′	7′ 34″	6390	3,85	2,46	3,62	2,31	0,639	—	—	
	10	5h 35′	6′ 16″	6740	3,58	2,42	3,55	2,40	0,676	—	18	
11 26. II. 1919	1	8h 52′	6′ 40″	6302	3,51	2,87	3,25	2,64	0,818	37,0	18	
	2	9h 05′	6′ 36″	6555	3,34	2,69	3,22	2,59	0,806		18	
	3	9h 24′	4′ 52″	11800	2,75	3,70	4,60	6,19	1,345		10-11	Forciertes Atmen.
	4	9h 26′	4′ 22″	12630	2,47	3,16	4,59	5,88	1,281		10	
	5	9h 35′	5′ 20″	11650	2,77	2,83	4,74	4,85	1,022		10	
	6	9h 40′	5′ 10″	11960	2,78	2,57	4,91	4,52	0,922		12	
	7	9h 48′	7′ 38″	6160	4,09	2,01	3,71	1,83	0,493		18	
	8	9h 57′	9′ 28″	5110	5,25	2,41	3,96	1,81	0,456		18	
	9	10h 08′	6′ 56″	6240	3,90	2,47	3,66	2,32	0,632		18	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander [1]) um 1,5 resp. 3% abweichen.

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang	Dauer	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
12 27. II. 1919	1	8h 48′	6′ 44″	6710	3,28	2,76	3,24	2,72	0,842	36,4	18	
	2	9h 01′	6′ 15″	6690	3,21	2,78	3,15	2,77	0,878	—	18	
	3	9h 20′	6′ 38″	7800	3,76	3,93	4,31	4,51	1,095	—	10-13	Forciertes Atmen.
	4	9h 28′	5′ 36″	9090	3,01	3,43	4,03	4,59	1,165	—	9-10	
	5	9h 34′	5′ 58″	8780	3,38	3,22	4,36	4,16	0,953	—	10	
	6	9h 41′	5′ 37″	8750	3,41	3,25	4,39	4,18	0,953	—	10*)	*) Ein Hustenstoß.
	7	9h 48′	8′ 21″	5050	4,58	2,44	3,37	1,81	0,537	—	17	
	8	9h 58′	8′ 00″	6090	4,25	2,65	3,82	2,38	0,622	—	18	
	9	10h 09′	5′ 58″	7110	3,28	2,57	3,43	2,69	0,7854	—	18	
13 1. III. 1919	1	9h 02′	6′ 43″	6160	3,57	2,90	3,23	2,63	0,814	36,6	16	
	2	9h 15′	7′ 00″	6190	3,48	2,85	3,17	2,60	0,820	—	18	
	3	9h 34′	5′ 29″	9810	2,89	3,90	4,20	5,68	1,34	—	8	
	4	9h 43′	5′ 32″	9680	3,06	3,36	4,35	4,79	1,10	—	8	
	5	9h 52′	5′ 27″	10220	3,09	3,02	4,64	4,55	0,979	—	8*)	Forciertes Atmen.
	6	10h 01′	5′ 25″	10110	3,09	2,91	4,59	4,32	0,941	—	8	
	7	10h 12′	5′ 02″	10470	3,08	2,75	4,74	5,33	0,892	—	8	*) Ein Hustenstoß.
	8	10h 17′	10′ 38″	4760	4,83	2,20	3,38	1,54	0,455	—	13	
	9[1])	10h 48′	7′ 43″	5420	4,36	2,71	3,43	2,10	0,623	—	17-18	
	10[2])	11h 06′	6′ 54″	5790	3,76	2,78	3,18	2,23	0,739	—	16	
14 3. III. 1919	1	8h 55′	4′ 40″	7040	3,08	2,61	3,18	2,60	0,847	—	18	
	2	9h 08′	5′ 29″	6680	3,48	2,61	3,41	2,57	0,752	—	18	
	3	9h 25′	3′ 39″	10630	2,91	3,94	4,60	6,17	1,343	—	9	Forciertes Atmen.
	4	9h 28′	6′ 55″	5030	4,03	2,68	2,99	1,98	0,6632	—	15	
	5	9h 57′	3′ 08″	12180	2,88	4,02	5,16	7,21	1,398	—	9	Forciertes Atmen.
	6	10h 01′	5′ 50″	6430	3,12	2,54	2,95	2,41	0,816	—	16	
	7	10h 22′	2′ 36″	11610	3,02[2])	3,85	5,16	6,58	1,275	—	9	Forciertes Atmen.
	8	10h 25′	7′ 17″	4860	4,05	2,53	2,89	1,81	0,626	—	14	
	9	10h 43′	3′ 05″	9200	3,44	4,10	4,67	5,57	1,192	—	9	Forciertes Atmen
	10	10h 52′	5′ 30″	5696	4,03	3,02	3,37	2,53	0,751	37,0	12	
Versuchsperson B. J. Körpergewicht 69 kg.												
15 28. II. 1919	1	8h 51′	5′ 44″	7940	3,39	2,62	3,83	3,01	0,789	36,7	18	
	2	9h 03′	5′ 34″	7990	3,30	2,60	3,81	3,02	0,788	—	18	
	3	9h 23′	7′ 40″	6590	4,84	3,89	4,62	3,72	0,804	—	9	
	4	9h 31′	7′ 59″	6500	4,54	3,52	4,27	3,32	0,777	—	7–8	Forciertes Atmen.
	5	9h 40′	7′ 42″	6730	4,58	3,73	4,52	3,64	0,805	—	8	
	6	9h 48′	7′ 16″	6900	4,36	3,80	4,37	3,82	0,873	—	7–8	
	7	10h 06′	7′ 15″	7390	3,83	2,75	4,11	2,95	0,718	—	16	
	8	10h 16′	6′ 19″	7060	3,36	2,79	3,44	2,86	0,832	—	15-16	
	9	10h 31′	6′ 16″	6750	3,88	2,94	3,80	2,88	0,759	—	16	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander

[1]) um 1,5 resp. 3% abweichen.

[2]) „ 3 „ 7% „

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
16 7. III. 1919	1	9h 45′	6′ 13″	6779	3,54	2,53	3,47	2,49	0,716	36,9	19	
	2	9h 55′	6′ 34″	6740	3,50	2,55	3,42	2,49	0,726	—	15	
	3	10h 18′	7′ 42″	6340	4,24	3,72	3,90	3,42	0,879	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 27′	8′ 35″	6210	4,70	3,78	4,23	3,41	0,805	—	9	
	5	10h 37′	8′ 53″	5800	5,17	3,96	4,35	3,33	0,766	—	8	
	6	10h 47′	8′ 15″	5600	5,30	3,93	4,31	3,20	0,743	—	8	
	7	10h 58′	8′ 40″	5880	5,01	3,82	4,26	3,26	0,763	—	7	
	8	11h 09′	8′ 03″	6220	4,90	3,72	4,42	3,36	0,760	—	8	
	9	11h 19′	7′ 15″	6910	3,74	2,69	3,75	2,70	0,721	—	18	
	10	11h 28′	7′ 45″	6880	3,53	2,79	3,52	2,79	0,792	—	19	
	11	11h 38′	7′ 48″	6680	3,61	2,75	3,48	2,67	0,767	—	18	
	12	11h 47′	7′ 30″	6880	3,64	2,78	3,63	2,78	0,765	—	18	
17 7. III. 1919	1	9h 15′	5′ 57″	7320	3,62	2,53	3,84	2,74	0,715	36,9	19	
	2	9h 26′	5′ 58″	7400	3,57	2,55	3,83	2,74	0,715	—	15	
	3	10h 01′	8′ 30″	6040	5,23	3,94	4,58	3,45	0,754	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 11′	5′ 00″	5840	5,12	3,44	4,33	2,91	0,672	—	9	
	5	10h 21′	9′ 11″	5550	5,18	3,48	4,17	2,80	0,672	—	8	
	6	10h 32′	8′ 30″	5630	5,09	3,76	4,15	3,07	0,740	—	8	
	7	10h 43′	8′ 35″	5670	5,30	3,95	4,35	3,24	0,744	—	7	
	8	10h 52′	7′ 30″	5850	4,77	3,97	4,04	3,36	0,833	—	8	
	9	11h 01′	6′ 41″	6670	3,65	2,71	3,55	2,62	0,743	—	18	
	10	11h 08′	7′ 15″	6790	3,71	2,98	3,65	2,93	0,803	—	19	
	11	11h 17′	6′ 54″	6760	3,63	2,78	3,56	2,70	0,766	—	18	
	12	11h 26′	7′ 22″	6840	3,78	2,91	3,75	2,89	0,770	—	18	
	13	11h 35′	6′ 50″	6850	3,83	2,83	3,80	2,83	0,744	—	18	
18 21. III. 1919	1	9h 52′	5′ 46″	7437	3,70	2,55	3,98	2,75	0,690	—	18	
	2	10h 03′	5′ 43″	7157	3,86	2,40	4,00	2,49	0,622?	—	18	
	3	10h 40′	5′ 10″	6827	4,53	3,55	4,48	3,51	0,784	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 49′	7′ 04″	7507	4,00	3,24	4,35	3,52	0,809	—	12	
	5	11h 01′	7′ 36″	6698	4,34	3,39	4,29	3,29	0,782	—	10	
	6	11h 12′	6′ 11″	6731	4,89	3,62	4,77	3,53	0,740	—	9	
	7	11h 22′	7′ 42″	6533	4,77	3,49	4,51	3,30	0,731	—	9–10	
	8	11h 34′	8′ 55″	5791	5,21	3,53	4,37	2,96	0,677	—	8	
	9	11h 44′	7′ 12″	6929	3,91	2,62	3,50	2,63	0,670	—	22	
	10	11h 53′	6′ 28″	7182	3,56	2,60	3,70	2,71	0,730	—	20	
	11	12h 03′	7′ 09″	7213	3,58	2,68	3,74	2,80	0,749	—	20	
	12	12h 13′	6′ 20″	7663	3,47	2,45	3,88	2,74	0,706	—	20	
	13	12h 24′	4′ 06″	7354	3,56	2,46	3,79	2,62	0,691	—	18	
Versuchsperson K. B. Körpergewicht 70 kg.												
19 14. XI. 1916	1	9h 38′	10′ 01″	5420	3,97	2,89	3,07	2,23	0,740	—		
	2	10h 08′	10′ 14″	5360	4,12	2,85	3,15	2,18	0,693	—		
	3	10h 45′	10′ 48″	5280	4,00	2,85	2,97	2,15	0,723	—		
	4	11h 18′	10′ 31″	5270	4,00	2,84	3,01	2,14	0,709	—		
	5	11h 46′	10′ 48″	5340	4,01	2,96	3,06	2,26	0,738	36,4		

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
20 16. XI. 1916	1	10h 12'	10' 19"	5600	4,53	3,20	3,62	2,56	0,706	—	—	
	2	10h 36'	10' 09"	5570	4,03	2,92	3,20	2,32	0,726	—	—	
	3	11h 14'	9' 54"	5770	4,03	3,06	3,32	2,52	0,759	—	—	
	4	11h 45'	10' 44"	5660	4,19	3,19	3,48	2,65	0,760	—	—	
	5	12h 12'	9' 46"	582	4,01	3,07	3,33	2,55	0,767	36,4	—	
21 21. XI. 1916	1	10h 07'	10' 35"	5340	—	—	—	—	—	—	20	
	2	10h 40'	11' 28"	4960	4,61	3,43	3,26	2,43	0,744	—	—	
	3	11h 10'	10' 53"	5070	4,49	3,30	3,25	2,41	0,745	—	—	
	4	11h 50'	10' 48"	5330	4,52	3,40	3,44	2,59	0,754	—	20	
	5	11h 23'	10' 49"	5170	4,70	3,66	3,47	2,71	0,779	37,1	—	
22 23. XI. 1916	1	10h 34'	10' 44"	5880	3,74	2,94	3,10	2,44	0,787	36,6	18	
	2	11h 03'	10' 04"	5950	4,22	3,28	3,59	2,79	0,777	—	—	
	3	11h 42'	8' 48"	6070	4,09	3,23	3,54	2,80	0,790	—	—	
	4	12h 18'	8' 37"	6290	3,96	3,10	3,56	2,79	0,784	—	—	
	5	12h 38'	9' 28"	579	4,22	3,35	3,49	2,77	0,794	36,8	—	
23 9. XII. 1916	1	10h 25'	9' 34"	5460	4,17	3,15	3,26	2,46	0,754	—	—	
	2	10h 52'	9' 22"	5760	4,03	3,14	3,32	2,60	0,779	—	—	
	3	11h 15'	9' 15"	5880	4,00	3,13	3,36	2,64	0,783	—	20	
	4	11h 40'	2' 42"	8310	3,97	3,87	4,716	4,60	0,976	—	—	Bewegung; Beginn 11° 34'.
	5	12h 22'	1' 41"	7630	4,27	3,77	4,66	4,11	0,883	—	—	Bewegung; Beginn 12° 20'.
24 12. XII. 1916	1	10h 25'	2' 28"	5130	4,36	3,33	3,19	2,44	0,763	—	—	
	2	10h 45'	2' 39"	5600	3,99	3,20	3,20	2,56	0,802	—	20	
	3	11h 12'	3' 03"	5360	4,28	3,28	3,28	2,51	0,767	—	18	
	4	11h 38'	1' 54"	8270	4,01	3,25	4,74	3,84	0,811	—	—	Bewegung: Beginn 11° 34',
	5	12h 10'	2' 02"	7290	3,88	2,87	4,02	2,97	0,740	—	24	Bewegung: Beginn 12° 00'.
25 14. XII. 1916	1	9h 45'	3' 35"	5330	3,79	3,08	2,89	2,34	0,812	—	—	
	2	10h 17'	3' 54"	5020	3,91	3,04	2,81	2,18	0,778	—	20	
	3	10h 45'	3' 48"	5340	3,59	3,01	2,74	2,30	0,839	—	—	
	4	11h 12'	2' 29"	6820	3,57	2,93	3,48	2,85	0,820	—	—	Bewegung: Beginn 11° 10'.
	5	11h 40'	2' 43"	7020	3,34	2,80	3,35	2,89	0,869	—	28	Bewegung: Beginn 11° 37'.
	6	12h 05'	3' 49"	5020	3,93	2,99	2,82	2,14	0,760	—	20	
	7	12h 25'	3' 43"	4890	3,94	3,03	2,75	2,12	0,770	—	18	
26 28. XII. 1916	1	10h 30'	4' 12"	5240	4,86	3,69	3,63	2,76	0,760	—	13	
	2	10h 54'	4' 05"	5200	4,66	3,51	3,46	2,61	0,753	—	14	
	3	11h 19'	3' 55"	5290	4,54	3,55	3,43	2,68	0,782	—	—	
	4	11h 46'	3' 44"	5300	4,97	3,29	3,60	2,49	0,662	—	20	Bewegung; unmittelbar vor dem Versuch.
	5	12h 27'	3' 51"	5330	4,65	3,50	3,54	2,66	0,753	—	13	
	6	12h 40'	4' 05"	5440	4,95	3,91	3,85	3,04	0,789	36,7	—	

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang	Dauer	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
27 3. I. 1917	1	10h 08'	4' 15"	4860	4,56	3,20	3,17	2,22	0,701	—	—	
	2	10h 32'	4' 30"	5200	3,92	2,99	2,91	2,22	0,762	—	14	
	3	11h 01'	4' 21"	5200	4,30	3,08	3,19	2,29	0,717	—	—	
	4	11h 30'	3' 05"	6290	3,86	2,86	3,47	2,57	0,741	—	20	Bewegung; Beginn 11° 29'.
	5	11h 53'	3' 31"	7030	3,51	3,08	3,53	3,03	0,879	—	22	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch
	6	12h 08'	4' 48"	5100	4,32	3,20	3,15	2,34	0,741	—	14	
	7	12h 33'	4' 50"	5140	4,18	3,22	3,07	2,37	0,772	36,7	15	
28 8. I. 1917	1	9h 53'	3' 39"	4960	4,56	3,24	3,24	2,30	0,710	—	13	
	2	10h 10'	3' 47"	5280	4,18	3,07	3,15	2,32	0,731	—	14	
	3	10h 43'	3' 37"	5560	4,27	3,09	3,39	2,46	0,724	—	15	
	4	11h 10'	2' 16"	8850	2,56	2,62	3,24	3,31	1,022	—	—	Forciertes Atmen.
	5	11h 19'	3' 43"	5300	4,45	3,02	3,37	2,29	0,680	—	14	
	6	11h 47'	3' 02"	7000	3,32	3,03	3,34	3,04	0,931	—	14	Forciertes Atmen.
	7	11h 52'	3' 37"	5290	4,59	3,16	3,47	2,33	0,687	—	19	
	8	12h 34'	1' 59"	10100	3,07	2,86	4,41	4,12	0,931	—	15	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch
	9	12h 42'	3' 28"	5770	4,74	3,14	3,91	2,59	0,672	36,0	—	
29 16. I. 1917	1	10h 13'	3' 35"	6127	4,42	3,45	3,87	3,02	0,780	—	15	
	2	10h 37'	3' 55"	5926	4,35	3,27	3,69	2,77	0,751	—	14	
	3	11h 07'	3' 52"	5682	4,28	3,20	3,48	2,60	0,748	—	15	
	4	11h 30'	2' 16"	10390	2,17	2,55	3,23	3,76	1,172	—	17	Forciertes Atmen.
	5	11h 37'	4' 27"	5043	4,86	3,13	3,50	2,25	0,644	—	10 13	
	6	12h 05'	2' 32"	8100	3,93	3,30	4,55	3,93	0,865	—	16	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch.
	7	12h 38'	3' 56"	5653	4,57	3,51	3,69	2,83	0,767	36,0	13	Krampfgefühl in den Beinen.

Digitized by Google

Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Spirillum volutans und die Beziehungen der photodynamischen Erscheinung zur Phototaxis.

Erste Mitteilung.

Von

P. Metzner.

(Eingegangen am 17. Oktober 1919.)

Mit 1 Figur im Text.

Der Einfluß der biologisch wirksamen Farbstoffe auf Bakterien ist schon des öfteren untersucht worden.

O. Raab (26) stellte fest, daß Bacillus pyocyaneus nach dreistündiger Exposition im Sonnenlicht in Lösungen von Chinin 1:500, Chinolinrot 1:200 und Harmalinchlorid 1:1000 ganz beträchtlich geschädigt war. Nach Überimpfung auf normale Nährböden trat nur ganz spärliches bzw. gar kein Wachstum ein, während im Dunkeln gehaltene Kontrollkulturen keine Schädigung aufwiesen. G. Dreyer (4) zeigte, daß mit Erythrosin versetzte Kulturen von Bacillus prodigiosus besonders durch gelbe und gelbgrüne Strahlen geschädigt werden. Einige Unklarheiten der Versuchsergebnisse Dreyers veranlaßten Jodlbauer und Tappeiner (15) zu einer Fortsetzung der Raabschen Versuche. Als Objekte wurden Bacillus prodigiosus und Proteus vulgaris gewählt. Aus den Ergebnissen ist hervorzuheben, daß die Bakterien viel widerstandsfähiger sind als etwa Infusorien, eine Erscheinung, die auf die größere Derbheit der Membran zurückgeführt wird. Zur bequemeren Übersicht habe ich in der folgenden Tabelle einen Teil der Ergebnisse dieser Arbeit zusammengestellt und zum Vergleich die Tötungszeiten von Paramaecium beigefügt, die einer früheren Arbeit derselben Autoren (15) entnommen sind. Wenn auch die Ergebnisse der beiden Arbeiten streng genommen nicht direkt vergleichbar sind (als Lichtquelle diente beide Male diffuses Tageslicht), so ist doch der Schluß erlaubt, daß bei Paramaecium nur wenige Stunden oder Minuten zur Abtötung genügen, während bei den Bakterien mehrere Tage dazu erforderlich sind. In einer weiteren Arbeit (15) haben dieselben Autoren nachgewiesen, daß die Gegenwart freien Sauerstoffs

Digitized by Google

Tabelle I.

Art des Zusatzes	Bacillus prodigiosus	Proteus vulgaris	Paramaecium
Eosin 0,1—0,2%	tot nach 5—7 Tg.	tot nach 10 Tg.*	tot nach 1 Stunde †
Erythrosin 0,05—0,1%	„ „ 5—7 „	„ „ 2—3 „ †	„ „ wenig. Min. †
Erythrosin 0,2%	„ „ 2 „	—	—
Rose bengale 0,05%	—	„ „ 1—2 „ †	—
Phenosafraninchlorid 0,001%	—	—	—
Methylenblau 0,0005%	„ „ 3 „	„ „ 1—2 „ †	„ „ 2 Stunden †
Methylenblau 0,001%	„ „ 2 „	„ „ 1 „ †	„ „ 1 Stunde †

* nur unvollständige Abtötung

† Schädigung (Giftwirkung) auch im Dunkeln, aber in bedeutend längerer Zeit.

für das Eintreten der photodynamischen Wirkung auf Proteus vulgaris Bedingung ist. Aus den Versuchen wird geschlossen, daß die Farbstoffe bei der Belichtung Oxydationen bewirken, die im normalen Stoffwechsel anders oder nur langsam verlaufen. Der Farbstoff selbst wirkt nur katalytisch und nicht chemisch infolge seiner (meist sauren) Zersetzungsprodukte, wie durch besondere Untersuchungen (an Infusorien) festgestellt wurde. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangten Mettler (19), Huber (14), und Reitz (24) bei ihren Versuchen über photodynamische Beeinflussung von Kulturen meist pathogener Bakterien.

Die Versuchsanordnung war in allen bisherigen Versuchen mit Bakterien im Prinzip gleich: es wurden entweder die Nährböden direkt mit dem Farbstoff imprägniert oder die Bakterien in der Farbstofflösung aufgeschwemmt dem Licht ausgesetzt. Aus dem mehr oder minder guten Wachstum (im letzten Falle nach Überimpfung auf normale Nährböden) kann dann auf den Erfolg der Beleuchtung geschlossen werden. Eine direkte mikroskopische Prüfung des Verhaltens beweglicher Formen während und nach der Belichtung ist aber bisher selten versucht worden. Reitz (24) kontrollierte den Erfolg seiner Versuche nachträglich mit dem Mikroskop und konstatierte den Verlust der Beweglichkeit, bringt aber nichts über etwaige Störungen bei geringerer Wirkung. Nur Hertel (12, 13) beobachtete während der Belichtung im hängenden Tropfen bei starker Vergrößerung. Die kleinen verwandten Bakterienformen ließen aber bei der Hellfeldbeleuchtung Einzelheiten der Bewegung nicht erkennen. Es ist ja von vornherein wahrscheinlich, daß — ebenso wie bei den Infusorien — Störungen der Bewegungsweise schon vor der Abtötung auftreten werden. Es schien denkbar, daß das Verhalten unter diesen Umständen wertvolle Anhaltspunkte

Digitized by Google

für die Auffassung des Mechanismus der photodynamischen Erscheinung ergibt. Durch einen Zufall lernte ich in Spirillum volutans ein Objekt kennen, das photodynamisch sehr empfindlich ist und sich besonders zur Demonstration dieser Erscheinung und ihrer wichtigsten Eigenschaften eignet. Um Wirkungen in kurzer Zeit hervorzubringen, müssen allerdings ziemlich beträchtliche Lichtmengen in Anwendung kommen. Ich bediente mich deshalb bei den Beobachtungen ausschließlich der Dunkelfeldbeleuchtung, die für unsere Zwecke mancherlei Vorteile bietet und die vielleicht für das Studium der photodynamischen Erscheinung noch von größerer Bedeutung werden kann. Die Eigenart der optischen Verhältnisse macht es nötig, auf die Versuchsanordnung etwas näher einzugehen.

Die Versuchsanordnung.

Für meine Versuche stand mir ein Spiegelkondensor von Reichert zur Verfügung; als Lichtquelle diente eine Leitzsche Schwachstrombogenlampe, die bei 3 Amp. Stromverbrauch benützt wurde. Die Kondensorlinse wird so eingestellt, daß die Lichtstrahlen die Lampe annähernd parallel verlassen. Die Herstellung der Präparate geschieht unter den allgemeinen in der Dunkelfeldtechnik üblichen Vorsichtsmaßregeln. Wegen der Einzelheiten der Beobachtungs- und Präpariertechnik muß ich auf die ausführlichen Darstellungen von Heimstädt (11) und Siedentopf (25) verweisen. Bei der Verwendung parallelen Lichtes werden bei den Dunkelfeldkondensoren aller Konstruktionen fast alle beleuchtenden Strahlen in der Ebene des Präparates zu einem kleinen, aber außerordentlich hellen Bild der Lichtquelle vereinigt, während die umliegenden Teile des Präparates von geringeren Lichtmengen durchsetzt werden. (Da die beleuchtenden Strahlen sämtlich höhere Apertur besitzen als das Mikroskopobjektiv, auch zum größten Teil am Deckglas total reflektiert werden, bleibt bei optisch leerem Präparat das Gesichtsfeld natürlich trotzdem dunkel! Ins Objektiv gelangen nur solche Strahlen, die von mikroskopischen oder submikroskopischen Objekten abgebeugt werden oder das Licht fluorescierender Stoffe.) Die photodynamische Wirkung ist von der Lichtstärke abhängig und es ist von vornherein einleuchtend, daß die Reaktion besonders deutlich im Bereich des Fokus sein wird. Eine genauere Analyse der Energieverteilung im Präparat liegt, soweit mir bekannt ist, nicht vor; eine Überschlagsrechnung führt auf Verhältnisse, die durch die in Fig. 1 dargestellte Kurve dargestellt seien. Es besteht also ein ziemlich steiler Übergang von den schwächer, aber ziemlich gleichmäßig beleuchteten äußeren Teilen des Präparates zu dem intensiv beleuchteten zentralen Lichtfleck. Das ist für unsere Versuche sehr günstig, weil wir so in den Randteilen des Gesichtsfeldes

Digitized by Google

noch kaum geschädigte Objekte beobachten können und durch Verschieben des Präparates imstande sind, einzelne Objekte (Protozoen oder Bakterien) plötzlich der intensiven Lichtwirkung auszusetzen. —

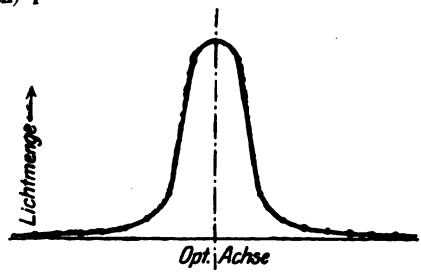


Fig. 1. Verteilung der zugeführten Lichtmenge im Präparat bei Dunkelfeldbeleuchtung.

Wegen der hohen Empfindlichkeit der meisten mikroskopischen Objekte selbst gegen mäßige Erwärmung des Präparates muß für völlige Vernichtung der Wärmestrahlen gesorgt werden. Die Lichtstrahlen mußten deshalb eine 16 cm dicke Schicht 5%iger Eisensulfatlösung passieren; die ebenfalls schädlichen ultravioletten Strahlen werden schon von der Glasoptik in genügendem Maße absorbiert. Ich habe mich überdies mehrfach durch Parallelversuche überzeugt, daß nunmehr die enorme Lichtfülle von den Spirillen und anderen Objekten in normaler Kulturflüssigkeit dauernd ohne Schädigung ertragen wird.

Zu meinen Versuchen habe ich zunächst nur drei der bekanntesten photodynamisch wirksamen Substanzen herangezogen: Eosin, Erythrosin und Methylenblau. Besonders die beiden erstgenannten Fluoresceinderivate sind an und für sich schon lichtempfindlich; sie bleichen im Licht aus und verlieren dabei ihre anfangs intensive Fluorescenz. Siedentopf (26) hat darauf hingewiesen, daß die in dem Fokus des besonders lichtstarken Kardioidkondensors erreichte Helligkeit groß genug ist, um sonst nur langsam verlaufende photochemische Prozesse ganz bedeutend zu beschleunigen; er erwähnt unter anderem, daß Eosinlösungen in wenigen Sekunden völlig ausbleichen. Ich kann berichten, daß alle derartigen Reaktionen auch bei Verwendung minder lichtstarker Spiegelkondensoren zu beobachten sind, wenn sie auch meist nicht ganz so rasch verlaufen. Betrachten wir z. B. eine Lösung von Erythrosin 1 : 20000 im Dunkelfeld des Reichertschen Kondensors bei schwacher Vergrößerung, so sehen wir das Gesichtsfeld in mattgrünlichem Fluorescenzlicht aufleuchten, während der Fokus sich als ziemlich scharf begrenzter hellleuchtender Fleck abhebt. Schon nach 15 Sekunden ist deutlich ein Abblassen der grünen Farbe an dieser Stelle zu bemerken, und im Verlauf von etwa einer Minute ist der Farbstoff im Fokus völlig verblichen und die nächste Umgebung zeigt ebenfalls beginnende Entfärbung. Eosin zeigt die gleichen Eigenschaften, bleicht aber deutlich langsamer aus, auch erstreckt sich die Wirkung nicht auf die extrafokalen Präparatteile.

Digitized by Google

Infolgedessen entsteht nach einiger Zeit der Belichtung in dem diffusen grünen Feld ein scharf begrenzter kreisrunder weißlicher Fleck, der sich noch lange im Präparat hält (wenn nicht Strömungen in der Präparatflüssigkeit auftreten). Diese Reaktionen lassen sich an beliebigen Stellen des Präparates wiederholen; es zeigt sich aber, daß in der Nähe des Deckglasrandes das Ausbleichen wesentlich rascher vor sich geht als in der Mitte des Präparates; offenbar ist das eine Folge verschiedener Sauerstoffkonzentration. Daß das Ausbleichen des Farbstoffes ein Oxydationsvorgang ist, wurde bereits 1901 von Gros (8) nachgewiesen. Für uns besonders wichtig ist, daß damit eine Säurebildung verbunden ist. Heffter (10) gibt z. B. als Zersetzungsprodukte des Eosins an: Bromwasserstoffsäure, Kohlensäure, Oxalsäure und Phtalsäure. Wegen der großen Empfindlichkeit der meisten Mikroorganismen gegen Säuren müssen wir zu entscheiden suchen, ob die beobachteten Wirkungen auf die produzierte Säuremenge zurückzuführen sind oder ob eine direkte Beeinflussung der Vorgänge im Plasma selbst vorliegt.

Die Versuchsobjekte.

Die Mehrzahl der Versuche wurde mit Spirillum volutans durchgeführt, das sich in Rohkulturen in einem Leitungswasser-Teichwassergemisch mit faulenden Nymphaea-Blättern massenhaft entwickelte. Bei der Präparatherstellung wurde besonders darauf geachtet, daß nur solche Spirillen zur Verwendung kamen, die sehr lebhaft umherschwärmten und sich sichtlich in optimaler Lebenstätigkeit befanden. Gelegentlich kamen noch andere — kleinere — Spirillenformen zur Beobachtung, und schließlich wurden die Untersuchungen auch auf andere, besonders gefärbte Organismen (Infusorien, grüne Flagellaten, Purpurbakterien) ausgedehnt. — Es wird jeweils eine Öse voll Spirillenmateriales in einem Tropfen der Farblösung, die stets mit filtriertem Teichwasser-Leitungswassergemisch hergestellt wurde, aufgeschwemmt und mit Deckglas bedeckt. Auf eine Umrandung der Präparate mit Vaseline habe ich in der Regel verzichtet, um dem Luftsauerstoff den Zutritt zu den Randteilen des Präparates zu gestatten.

Das Verhalten der Spirillen.

Betrachten wir ein frisch hergestelltes Präparat — etwa in Erythrosinlösung 1 : 20000 oder Eosin 1 : 10000, so sehen wir (zweckmäßig bei schwacher Vergrößerung) die Spirillen lebhaft in der nun diffus leuchtenden Flüssigkeit umherschwimmen. Kommt aber zufällig eines der Individuen auf seiner Bahn in den Bereich des deutlich erkennbaren Fokus, so stellt es augenblicklich seine Geißeltätigkeit ein

Digitized by Google

und bleibt unbeweglich liegen. Rücken wir mit dem Präparat weiter, so wird auch dann die Bewegung nicht wieder aufgenommen. Es ist also eine dauernde Schädigung zustandegekommen; ob diese Exemplare aber schon tot sind, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, ist auch nicht sehr wahrscheinlich. Durch Verschieben des Präparates können wir auf diese Weise jedes beliebige ins Auge gefaßte Spirillum zum Stillstand bringen. Bei geringen Verschiebungen ziehe ich vor, den Fokus des Kondensors durch geringe Drehung des Mikroskopspiegels im Präparat wandern zu lassen; so läßt sich vor allem gut eine plötzliche und zeitlich genau dosierte Beleuchtung eines Individuums bewerkstelligen. Noch exakter wird dies auf andere Weise ermöglicht. Es war nämlich von vornherein anzunehmen, daß an der Wirkung hauptsächlich diejenigen Strahlen beteiligt sind, die von dem Farbstoff am stärksten absorbiert werden. Die Schädigung mußte dann ausbleiben, wenn das beleuchtende Licht dieser Strahlen beraubt wird — wenn es also z. B. bereits eine genügend dicke Schicht desselben Farbstoffes passieren muß, ehe es das Objekt erreicht. Die Schutzwirkung solcher Filter ist denn auch bereits von Raab in seiner ersten Mitteilung über die Beeinflussung von Paramaecium durch fluorescierende Stoffe (23) konstatiert worden. Bei unserer Versuchsanordnung läßt sich diese Tatsache sehr leicht demonstrieren: schalten wir zwischen Lichtquelle und Mikroskop (natürlich außer der Eisensulfatlösung!) noch eine flache Küvette mit einer Farblösung ein, so sehen wir nunmehr die Spirillen und anderen Objekte den Fokus ohne Schädigung durcheilen. Eine 4,5 mm dicke Schicht einer Erythrosinlösung 1 : 1000 schützt z. B. vollkommen, wenn sich die Objekte in einer Lösung 1 : 10000 desselben Farbstoffes befinden. (Daß nunmehr die wirksamen Strahlen ausgeschaltet sind, ist ohne weiteres daran zu erkennen, daß jetzt die Fluorescenz fehlt — die ja auch von denselben Strahlen erregt wird. Die Beleuchtung ist übrigens auch dann noch stark genug, um genaue Beobachtungen im Dunkelfeld zu gestatten.) Verdünntere Lösungen des Farbstoffes werden dann die schädigenden Strahlen nicht mehr völlig absorbieren und es ist uns damit das Mittel in die Hand gegeben, durch geeignete Wahl des Farbfilters die Intensität der wirksamen Strahlen genau zu dosieren, ohne die Lichtstärke im Präparat für unsere Beobachtungen wesentlich zu ändern. — Verwenden wir als Filter dagegen eine Lösung, die nur solche Strahlen passieren läßt, die von dem untersuchten Farbstoff absorbiert werden — also für Eosin und Erythrosin etwa eine Kupferchromatlösung[1]) in 4,5 mm dicker Schicht (läßt im wesentlichen nur einen schmalen Bezirk grüner Strahlen durch) — so tritt trotzdem eine photodynamische Schädigung ein, allerdings etwas verzögert, da auch ein Teil der wirksamen Strahlen vom Filter noch zurückgehalten wird. Damit ist gleichzeitig einwandfrei dargetan, daß wir es auch bei der geschilderten Methodik mit rein photodynamischer

[1]) Nach Zettnow: Lösung von 80 g trockenen Kupfernitrats und 7 g Chromsäure in 125 g dest. Wassers.

Digitized by Google

Wirkung und nicht etwa mit einem teilweise durch Wärme bedingten Effekt zu tun haben. — Auf dieselbe Weise lassen sich Spirillen, die in verdünnten Methylenblaulösungen schwärmen, durch eine 4,5 mm dicke Schicht einer Methylenblaulösung 1 : 4000 vor Schädigung bewahren.

Durch rasches Entfernen und Vorschieben dieser Filter kann man einzelne Objekte genau meßbare Zeit im Fokus der Lichtwirkung preisgeben und bestimmen, wie lange belichtet werden muß, um eine völlige Einstellung der Bewegung zu erzielen. Auf diese Weise stellte ich fest, daß z. B. (bei den angegebenen Lichtverhältnissen) in Erythrosinlösung 1 : 20000 die Beleuchtung mindestens 0,5 Sekunde betragen muß; war die Belichtung kürzer, so verlangsamt sich zwar die Geißelrotation zunächst ganz bedeutend, wird aber dann wieder allmählich rascher. Es tritt also eine Erholung ein. In etwa 30% dieser Fälle wurde die Geißelbewegung wieder so rasch, daß eine — wenn auch etwas verlangsamte — Schwimmbewegung zustande kam. Ich habe öfters einzelne Individuen bis zu 30 mal hintereinander auf diese Weise zu vorübergehender Verlangsamung der Geißelbewegung gebracht, ohne am Ende des Versuches gröbere Schädigungen konstatieren zu können. Freilich darf die Belichtung niemals so lang sein, daß die Bewegung ganz eingestellt wird; dann ist sie dauernd erloschen.

In den folgenden Tabellen habe ich die Belichtungszeiten verzeichnet, die zur völligen Bewegungseinstellung führen. Alle drei Farbstoffe sind demnach ziemlich gleich wirksam; dabei ist aber zu beachten, daß besonders Methylenblau sich in den höheren Konzentrationen schon als recht giftig erwies. Hier ist auch die photodynamische Wirkung nicht, wie bei Erythrosin und Eosin, auf den Fokus allein beschränkt, sondern erstreckt sich noch weit in das Gesichtsfeld hinein.

Tabelle II.

Erythrosin.

Konzentration	Weißes Licht	Filter: Erythrosin 1:1000	Filter: Kupferchromat
1:5000	unbewegl. sofort	keine Schädigung	unbewegl. n. 1—2 Sek.
1:20000	„ n. 0,5 Sek.	„ „	„ „ 3—4 „
1:60000	„ „ 0,5 „	„ „	„ „ 5—10 „

Tabelle III.

Eosin.

Konzentration	Weißes Licht	Filter: Eosin 1:1000	Filter: Kupferchromat
1:1000	unbewegl. sofort	keine Schädigung	unbewegl. n. 1—2 Sek.
1:5000	„ n. 0,5 Sek.	„ „	„ „ 2—3 „
1:10000	„ „ 0,5 „	„ „	„ „ 2—3 „
1:50000	„ „ 1 „	„ „	„ „ 4—5 „

Digitized by Google

Die drei letztangeführten Versuchsreihen zeigen eine sehr gute Übereinstimmung des O_2-Verbrauches, während hingegen in der ersten Versuchsreihe der Verbrauch erheblich geringer war. Ähnliche Unstimmigkeiten wiederholten sich im Laufe der weiteren Versuche und sind in der wechselnden Verfassung der Muskulatur der Versuchsperson begründet. An manchen Tagen gab K. B. selbst an, daß seine Muskulatur sich in einem „krampfartigen Zustande", an anderen Tagen wieder in „leichtem Zustande" befindet. Da es in unseren Versuchen weniger auf eine Kenntnis des wirklichen Grundumsatzes, als auf Änderungen im Gaswechsel ankommt, werden wir von den erwähnten Unstimmigkeiten wohl absehen dürfen.

Der besondere Zustand der Muskulatur des K. B., der relativ wenig umfangreiche Muskelbewegungen bloß unter augenscheinlich sehr starker Anstrengung vollbringen konnte, war besonders geeignet, die Folgen starker Muskelaktionen an dieser Versuchsperson zu prüfen. In den nun zu beschreibenden Versuchsreihen wurde K. B., nachdem in einigen vorangehenden Versuchen sein Nüchtern-Ruhe-Gaswechsel bestimmt war, verhalten, folgende Bewegungen auszuführen: Arme zweimal ausbreiten und zurückziehen, Beine ein- bis zweimal bauchwärts ziehen und wieder strecken! Diese, für einen Muskelgesunden wohl nicht sehr erheblichen Bewegungen, die 2 bis 3′ lang dauerten, wurden von K. B. unter augenscheinlich großer Anstrengung ausgeführt; knapp nachdem oder bevor sie beendet waren, wurde der Versuch (Entnahme der Luftprobe, Bestimmung der Lungenventilation usw.) begonnen. Die Bewegungen ließ Hári aus dem Grunde nicht während des Versuches ausführen, um denselben nicht den kaum vermeidlichen Fährnissen auszusetzen, wie etwa Verschiebung des Kautschuk-Mundstückes infolge der Anstrengungen usw. Da aber die Probenahme sich unmittelbar an die Bewegung anschloß und von sehr kurzer Dauer war, können die Versuche so betrachtet werden, als wenn die Bewegungen während derselben ausgeführt worden wären. Diese Versuche führten zu folgendem, in Tabelle VIa zusammengestellten Ergebnisse. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

Unter all diesen Versuchsreihen lieferte Nr. 26 ein von den übrigen durchaus verschiedenes, auch sonst kaum verständliches Ergebnis. Da es sich hier offenbar um Fehlversuche handelt, soll von diesen abgesehen und nur von den übrigen vier Versuchsreihen die Rede sein.

Von diesen vier Versuchsreihen zeigen drei in charakteristischer Weise den verschiedenen Einfluß, den verstärkte Muskeltätigkeit einerseits und erhöhte Lungenventilation andererseits auf den Gaswechsel ausüben.

In nachfolgender Tabelle VIb sind die Daten aus Tabelle VIa, die sich auf die prozentuale Zunahme der Lungenventilation des O_2-Verbrauches und der CO_2-Ausgabe in den genannten vier Versuchsreihen beziehen, nebeneinandergestellt.

Man sieht ohne weiteres, daß in der Versuchsreihe 25 die Ventilation in den beiden Versuchen nahezu gleich stark zugenommen hatte, die

Digitized by Google

größeren Spirillen gegen äußere Einflüsse recht empfindlich sind, und zudem ist nicht anzunehmen, daß im Augenblick der Bewegungseinstellung die Bakterien tot sind. Klarheit darüber wäre nur durch Kulturversuche mit solchen Individuen zu erlangen.

Etwa ebenso empfindlich wie die Spirillen waren die meisten farblosen Flagellaten (Mallomonas sp., Chilomonas paramaecium, Monas vulgaris, Peranema trichophora u. a.), während chlorophyllführende Formen (z. B. Euglena viridis, Chlamydomonas Braunii) später geschädigt werden und zum Teil besondere Reaktionen zeigen, auf die später eingegangen werden soll. Die größere Resistenz chlorophyllhaltiger Zellen und Organismen wurde schon von Gicklhorn (7) und Prát (22) festgestellt; ich kann hinzufügen, daß auch andere photosynthetisch arbeitende Farbstoffe lebender Zellen die photodynamische Schädigung verzögern. Das gilt z. B. für die Farbstoffe der Purpurbakterien und der Diatomeen. Chromatium Okeni (dessen Geißelsystem dem von Spirillum volutans ähnlich konstruiert ist) muß etwa doppelt so lange wie Sp. volutans belichtet werden, um Bewegungseinstellung zu erzielen. Lebhaft umherfahrende Diatomeen stellen in frischen Präparaten in Eosin 1:10000 nach etwa 1 bis 2 Sekunden Belichtungsdauer ihre Bewegung dauernd ein, während sie bei kürzerer Belichtung nur vorübergehend zum Stillstand kommen. Besonders exakt reagierte in dieser Weise eine kleine nicht näher bestimmte Navicula-Art.

Art und Ort der photodynamischen Wirkung.

Nachdem schon aus den Versuchen von Ledoux-Lebard (17) auf eine Beteiligung des Sauerstoffes an der Lichtwirkung der Farbstoffe geschlossen werden mußte, erbrachten Jodlbauer und Tappeiner (16) durch Versuche mit Proteus vulgaris den Nachweis, daß die Anwesenheit von Sauerstoff zur Entfaltung der photodynamischen Wirkung auf Bakterien und Zellen notwendig ist. Die Abhängigkeit der Wirkung von der Sauerstoffzufuhr ist bei der von mir eingeschlagenen Methodik recht augenfällig. Die im Präparat befindlichen Organismen verbrauchen allmählich den in der Flüssigkeit gelösten Sauerstoff (um so rascher, je mehr Organismen vorhanden sind). Der Ersatz vom Deckglasrand her erfolgt bei weitem nicht so rasch; infolgedessen wird bald im Innern des Präparates Sauerstoffmangel eintreten. Dann ist aber trotz Anwesenheit des Farbstoffes die photodynamische Wirksamkeit erloschen. Nach etwa 4 bis 5 Minuten durchkreuzen Spirillen und andere Organismen im vollen Lichte den Fokus ohne jede Schädigung. Ein einfaches einmaliges Aufheben des Deckglases (so daß die Flüssigkeit

Digitized by Google

sekundenlang mit der Luft in Berührung kommt) genügt aber, um sofort im Innern des Präparates die alte Wirkung für kurze Zeit hervorzurufen. Es wurde deshalb nicht ohne Grund betont, daß bei den Messungen der zur Bewegungseinstellung führenden Belichtungszeiten nur frische Präparate in Anwendung kamen.

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Gegenwart des Sauerstoffes ist die Ursache einer weiteren interessanten Erscheinung. Spirillum volutans sammelt sich — wie die meisten Spirillen — nach einiger Zeit aerotaktisch in einer schmalen Zone in der Nähe des Deckglasrandes; dort herrscht die für diesen Organismus günstigste Sauerstoffspannung. Während nun die am Innenrand der Ansammlung (also der Deckglasmitte zu) befindlichen Spirillen gegen die Lichtwirkung „gefeit" sind, tritt am Außenrand der Ansammlung prompt die photodynamische Wirkung ein. Dasselbe Verhalten zeigen Spirillen und andere aerotaktische Organismen, die sich am Rand von Luftblasen inmitten des Präparates ansammeln.

Die verschiedenen Farbstoffe verhalten sich dabei nicht gleichartig. Am ausgeprägtesten ist die Abhängigkeit von Sauerstoff bei dem am leichtesten bleichenden Erythrosin; Eosin steht ihm nur wenig nach. Methylenblau dagegen, das viel lichtbeständiger ist, bleibt bedeutend länger wirksam. Ist die Lichtwirkung erloschen, so kann sie auch hier wieder durch Aufheben des Deckglases regeneriert werden. Die Ursachen dieser Verschiedenheit werden wir sogleich kennen lernen.

Ist es nach alledem außer Zweifel, daß der Sauerstoff für die Wirkung unbedingt erforderlich ist, so bleibt noch die Frage, in welcher Weise er in den Verlauf der Reaktion eingreift. Von vornherein sind zwei Möglichkeiten denkbar: entweder es wirken nur die infolge der Belichtung entstandenen Oxydationsprodukte giftig oder es wird direkt im Innern der Zelle eine Oxydation bewirkt, wobei dann der Farbstoff als Übertrager fungiert. Im letzteren Fall muß vorausgesetzt werden, daß der Farbstoff mit dem Zellplasma in innige Berührung kommt, also mindestens die Membran bzw. Pellicula durchdringt. Ledoux-Lebard (18) glaubte feststellen zu können, daß nur die Zersetzungsprodukte der belichteten Lösung giftig seien. Jodlbauer und Tappeiner (15, 16) widerlegten die Ansicht und

Digitized by Google

III. Lassen sich meine Versuchsergebnisse auch anders als aus einer Ausventilierung von CO_2 infolge der Verringerung der CO_2-Tension in der Alveolarluft deuten?

Wenn ich es auf Grund der vorangehend besprochenen Versuche ruhig ablehnen konnte, die bei erhöhter Lungenventilation erfolgende Steigerung des R. Q. von einer Mehrverbrennung von Glykogen abzuleiten, vielmehr diese Erscheinung nur einer Mehrausgabe von CO_2 infolge der verminderten CO_2-Tension in der Alveolarluft zuschreiben durfte — wie es zahlreiche Autoren vor mir taten —, wird es nicht unnütz sein, auf solche Momente hinzuweisen, die direkt für eine Ausventilierung der CO_2 resp. direkt gegen eine Mehrverbrennung von Glykogen sprechen.

1. Ein solcher Moment war bereits in den oben besprochenen Versuchen darin gegeben, daß in manchen Versuchsreihen (K. L. Tabelle III, K. B. Tabelle VII) der R. Q. einen Wert erlangte, der stets bedeutend größer war als 1. — Wie hoch die Menge des verbrennenden Glykogens immer ansteigt, wird es ja nie dazu kommen, daß Glykogen allein verbrenne, der R. Q. kann also aus dieser Ursache allein den Wert 1 nie erreichen, geschweige denn den Wert 1,03 bis 1,19, wie in Versuchsreihen 10 bis 13, oder 1,02 bis 1,17 in den Versuchsreihen 28 und 29, oder gar 1,19 bis 1,40 wie in der Versuchsreihe 14. (Quotienten bis zu 1,47 wurden unter ähnlichen Bedingungen schon von Speck[1]), bis zu 1,34 von Bornstein u. Gartzen[2]), und noch weit höhere von Liljestrand[3]) beschrieben.) Solch hohe Quotienten kommen sonst überhaupt nur vor, wenn Fett aus Kohlenhydraten gebildet wird, wie an den mit Kohlenhydraten reichlich gefütterten Gänsen wiederholt beschrieben wurde. Für unsere Versuche liegt die einzig mögliche Erklärung in der Ausventilierung der CO_2 aus dem Blute.

2. Nur durch eine Ausventilierung der CO_2 kann es erklärt werden, daß — mit alleiniger Ausnahme der Versuchsreihe 12 — die CO_2-Ausgabe in allen Versuchsreihen

[1]) l. c. S. 15.
[2]) l. c.
[3]) l. c. S. 629.

Digitized by Google

mit protrahiert forcierter Atmung (Nr. 9 bis 13) bereits in dem ersten Versuch mit forcierter Atmung ihren größten Wert erreicht hatte und in den nachfolgenden Versuchen allmählich wieder abfiel, trotzdem die Lungenventilation in den noch nachfolgenden Versuchen entweder unverändert geblieben ist oder gar noch zugenommen hat. Da der O_2-Verbrauch offenbar aus dem S. 12 erwähnten Grunde im Gegensatz zur CO_2-Ausgabe im Verlaufe der Versuche noch etwas zugenommen hat, mußte es selbstverständlich aus doppeltem Grunde dazu kommen, daß der R. Q. bereits im ersten Versuche mit forcierter Ventilation seinen Höchstwert erreichte, um dann mehr oder minder regelmäßig abzufallen. Besonders instruktiv sind nachstehende Werte aus der Periode der forcierten Atmung in Versuchsreihe 11.

Versuch	CO_2-Ausgabe ccm	O_2-Aufnahme ccm	R. Q.	Lungenventilation L
3	6,2	4,6	1,34	11,8
4	5,9	4,6	1,28	12,6
5	4,8	4,7	1,02	11,6
6	4,5	4,9	0,92	12,0

3. In einigen der vorangehend beschriebenen Versuchsreihen mit forcierter Lungenventilation habe ich die Versuche nicht nach einer kürzer oder länger andauernden Periode des forcierten Atmens abgeschlossen, sondern bei nunmehr wieder ruhiger normaler Lungenventilation fortgesetzt und bin zu folgendem in Tabelle VIII zusammengestelltem Ergebnis gelangt.

In dieser Tabelle habe ich in jeder Versuchsreihe 1. den Wert vom letzten Versuche mit forcierter Atmung, 2. die Werte vom ersten und 3. vom letzten Versuch bei wiedergekehrter normaler Atmung eingetragen. (Die Daten der einzelnen Versuche sind in der Generaltabelle im Anhang.)

(Die Versuche an B. J., in denen an den oben S. 14 mitgeteilten Gründen der R. Q. sich bei der forcierten Atmung nicht hob, sind hier natürlich nicht angeführt.)

Wie aus Tabelle VIII ersichtlich, fiel die CO_2-Ausgabe, sobald das Tiefatmen aufgehört hatte, bereits im ersten Versuch mit normaler Lungenventilation weit unter den Wert, den sie bei der anfänglichen ruhigen Atmung hatte; und von diesem Tiefstand hob sie sich im Laufe

Digitized by Google

Tabelle VIII.

Prolongierte Versuche, in denen gegen Schluß zu wieder normal geatmet wurde.

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Pro 1′ und 1 kg				R. Q.	Art des Versuches
		O_2-Verbrauch		CO_2-Ausgabe			
		ccm	Änderung %	ccm	Änderung %		
9	9	5,12		4,38		0,855	forciert
	11	4,53	— 12	2,73	— 38	0,603	normal
	14	4,30	— 16	3,10	— 29	0,723	„
10	5	4,82		5,50		1,141	forciert
	8	3,94	— 18	1,99	— 65	0,504	normal
	10	3,55	— 26	2,40	— 56	0,676	„
11	6	4,91		4,52		0,922	forciert
	7	3,79	— 24	1,83	— 60	0,493	normal
	9	3,66	— 25	2,32	— 49	0,632	„
12	6	4,39		4,18		0,953	forciert
	7	3,37	— 23	1,81	— 57	0,537	normal
	9	3,43	— 22	2,69	— 35	0,785	„
13	7	4,74		5,33		0,892	forciert
	8	3,38	— 29	1,54	— 71	0,455	normal
	10	3,18	— 33	2,23	— 58	0,739	„

der nächsten Versuche, doch in der Regel nicht ganz bis zu ursprünglicher Höhe. Demgegenüber fiel der O_2-Verbrauch zwar ebenfalls sofort nach Beginn der Normalatmung ab, doch lange nicht unter den Wert, denn er zu Beginn der Versuche hatte; ja sogar er blieb in der großen Mehrzahl der Versuche über dem ursprünglichen Wert.

Dementsprechend war auch der R. Q. beim Einsetzen der ruhigen Atmung sofort sehr stark, auf 0,6 bis 0,5, gesunken und erreichte erst allmählich seine ursprüngliche Höhe annähernd wieder.

Der starke, in einzelnen Versuchsreihen enorme Abfall der CO_2 Ausgabe läßt zweifellos die einzige Deutung zu, daß von dem Augenblick angefangen, wo die erhöhte Lungenventilation sistierte, auch das Moment aufhörte, das zur Herabsetzung der CO_2-Tension in der Alveolarluft geführt hatte. Dieser auf eine nunmehr annäherungsweise normale Höhe erhobenen Tension steht die durch die vorangehende Mehrabgabe herabgesetzte CO_2-Tension im Blut gegenüber.

(Einigermaßen befremdend ist, daß die O_2-Aufnahme, deren Erhöhung während des forcierten Atmens durch die gesteigerte Muskeltätigkeit begründet erscheint, nach der Rückkehr zur normalen Atmung, also nach der Sistierung der gesteigerten Muskeltätigkeit, wohl abfällt, jedoch erst allmählich und in manchen Versuchsreihen sogar in den

Digitized by Google

letzten Versuchen noch nicht auf das ursprüngliche Niveau gesunken ist. Meines Erachtens ist diese Erscheinung aus der bekannten Tatsache abzuleiten, daß die O_2-Spannung im kreisenden Blut auch von der mitanwesenden Kohlensäure beeinflußt wird. Bei einem großen Tiefstand des CO_2-Gehaltes des Blutes ist die O_2-Spannung am geringsten, daher die Aufnahmefähigkeit des Blutes für O_2 am höchsten, jedenfalls höher als normal. Erst in dem Maße, wie der CO_2-Gehalt des Blutes zunimmt, wird dessen O_2-Aufnahmefähigkeit immer geringer. Daß daneben noch der von manchen Autoren betonte erhöhte O_2-Verbrauch des ermüdeten Muskels figuriert, wie auch nach der Annahme anderer Autoren, daß die Restaurierung und der mit dieser einhergehende erhöhte O_2-Verbrauch mit der Muskelcontraction nicht gleichzeitig vor sich geht, vielmehr derselben erst hinterher folgt, ist immerhin auch möglich.)

Die Annahme, daß der anfängliche enorme Abfall der CO_2-Ausgabe und der weit geringere Abfall der O_2-Aufnahme bei Sistierung der forcierten Atmung davon herrühre, daß nun Glykogen wieder in beträchtlich reduzierter Menge verbrenne, ist durchaus unwahrscheinlich. Diese Annahme wird sogar gänzlich hinfällig, wenn wir das Verhalten des R. Q. in diesen Nachversuchen beobachten. Werte der R. Q. von 0,455 (Versuchsreihe 39), 0,493 (Versuchsreihe 36) und 0,537 (Versuchsreihe 37), wie dies bereits von Speck[1]), später von Bornstein und Gartzen[2]) (bis herunter zu 0,47) beschrieben wurde, sind nicht anders, als oben dargelegt wurde, zu erklären, nämlich durch ein stark behindertes Abströmen der CO_2 aus dem CO_2-arm gewordenen Blute gegen die Alveolarluft, die ihrerseits wieder CO_2-reicher geworden ist; außer man wollte jetzt in Fortsetzung des schon oben als falsch bezeichneten Gedankenganges annehmen, daß nach dem Sistieren der forcierten Atmung Glykogen zum Ersatz des Verbrauchten aus Fett gebildet würde. Daß dies nicht möglich ist, geht unzweifelhaft daraus hervor, daß ich in mehreren anderen Versuchsreihen, so auch in den genannten Versuchsreihen 36, 37 und 39, zwischen den einzelnen Versuchen keine oder bloß eine ganz geringe Pause eintreten ließ, so daß dem letzten Versuch mit forcierter Atmung der erste Versuch mit normaler Atmung unmittelbar auf dem Fuß folgte, wie aus nachfolgender Tabelle IX hervorgeht:

Daß ein solch radikaler Umschwung im Stoffwechsel in solch kurzer Zeit sich einstellte, ist nun ganz und gar unmöglich und nun erst recht unmöglich in Versuchsreihe 14 (Tabelle X), in der in mehrfacher Wiederholung je einem kurzen Versuch mit forcierter Atmung ein solcher mit normaler Atmung auf dem Fuß folgte, und in denen ebenfalls krasseste Unterschiede in den R. Q. vorhanden waren.

---

[1]) l. c. S. 23.
[2]) l. c.

Digitized by Google

Tabelle IX.

Versuchsreihe	Versuchsnummer	Atmung	Dauer des Versuchs	R. Q.
11	6	forciert	9° 40′— 9° 45′	0,922
	7	normal	9° 48′— 9° 55′	0,493
12	6	forciert	9° 41′— 9° 46′	0,953
	7	normal	9° 48′— 9° 56′	0,537
13	7	forciert	10° 12′—10° 17′	0,892
	8	normal	10° 17′—10° 27′	0,455

Tabelle X.

Versuchsreihe 14.

Versuchsnummer	Atmung	Dauer des Versuches	R. Q.
3	forciert	9° 25′— 9° 28′	1,343
4	normal	9° 28′— 9° 34′	0,663
5	forciert	9° 57′—10° 00′	1,398
6	normal	10° 01′—10° 06′	0,816
7	forciert	10° 22′—10° 24′	1,275
8	normal	10° 25′—10° 32′	0,626
9	forciert	10° 43′—10° 46′	1,192
10	normal	10° 52′—10° 57′	0,751

Aus denselben Gründen ist es für die hier beschriebenen Versuche überflüssig, anzunehmen — wie dies Durig und Zuntz[1]) für ihre Versuche mit protrahierter starker Muskelarbeit tun konnten —, daß sich in der Periode des forcierten Atmens saure Produkte gebildet hätten, durch die CO_2 aus den Carbonaten ausgetrieben wurde; umgekehrt, daß CO_2 von den Alkalien der Körpersäfte wieder absorbiert wird, sobald infolge des Sistierens der forcierten Atmung die genannten sauren Produkte der Verbrennung anheimfallen und daß es auf diese Weise zur CO_2-Retention kommt. Diese Annahme ist für meine Versuche um so eher überflüssig, da ja von einer besonders anstrengenden Muskelarbeit bei der forcierten Atmung nicht die Rede sein kann.

Ebensowenig lassen sich die hier beschriebenen Versuche mit denen von Zuntz und Schumburg[2]) vergleichen, in denen eine starke Arbeit (Marsch) geleistet wurde und in denen aus dem Sinken des R. Q. nach dem Marsch gefolgert werden konnte, daß „. . . an Stelle der durch die Arbeit mehr oder weniger stark aufgebrauchten Kohlenhydrate reichlicher Fett . . . herangezogen wird".

[1]) A. Durig u. N. Zuntz, Die Nachwirkung der Arbeit auf die Respiration in größeren Höhen. Skand. Arch. f. Physiologie 29, 133, 1913.

[2]) Studien zu einer Physiologie des Marsches, Berlin 1901, 255.

Digitized by Google

Ehe ich schließe, sei es noch gestattet, auf die eingangs erwähnte, groß angelegte Arbeit von Benedict und Cathcart zurückzukommen, in der aus den Ergebnissen einer überaus großen Reihe von Versuchen aus einer leichten Steigerung der R. Q. während einer starken Arbeitsleistung im Vergleich mit dem Ruhezustand auf eine erhöhte Beteiligung von Kohlenhydraten an den Verbrennungsprozessen gefolgert wird. Benedict und Cathcart waren sich dessen wohl bewußt[1]), daß eine Steigerung der Lungenventilation an sich bereits zu einer Erhöhung des R. Q. führen kann, ohne daß hieraus allein auf eine Veränderung der katabolischen Vorgänge gefolgert werden dürfte. Darum — sagen sie — begann ein „Arbeitsversuch" nie, ehe die Versuchsperson nicht mindestens 15 Minuten dieselbe Arbeit geleistet hatte, wie nachher in dem Arbeitsversuche selbst geleistet wurde.

Nun geht aber sowohl aus meinen wie aus den Arbeiten früherer Autoren hervor, daß das forcierte Atmen weit länger als 15 Minuten lang fortgesetzt werden muß, ehe der anfangs stark gesteigerte R. Q. wieder zur Norm zurückkehrt. In Benedicts und Cathcarts Versuchen kann daher die von den Autoren gefundene Steigerung der R. Q. sehr wohl durch Ausventilierung erklärt werden, um so mehr, da es eine ganze Reihe unter diesen Versuchen gibt, in denen nicht einmal 15 Minuten vergingen, ehe nach dem Einsetzen der Muskelarbeit mit dem Respirationsversuch begonnen wurde.

Es läßt sich aber aus den Daten dieser Versuche direkt nachweisen, daß in ihnen die Steigerung der R. Q. durch die die starke Arbeitsleistung begleitende Steigerung der Lungenventilation hervorgerufen wurde. In nachfolgender Tabelle XI habe ich nämlich von Benedicts und Cathcarts Versuchsreihen in allen denjenigen, in denen mehrere Ruheversuche Arbeitsversuchen folgten und in denen keine der zu vergleichenden Daten fehlten, die Steigerung der Ventilation, des R. Q. sowie auch des O_2-Verbrauches in dem den Ruheversuchen folgenden ersten Arbeitsversuche berechnet und die Versuche nach dem absteigenden Werte der Zunahme der Lungenventilation geordnet. (Diejenigen Versuchsreihen, in denen den Ruheversuchen Arbeitsversuche vorangingen, sind hier nicht aufgenommen, weil sie ja keine mit obigen vergleichbar, eindeutige Resultate liefern können.) Die nach der Ventilation geordneten Versuche sind dann in 2 Gruppen von je 14 Gliedern geteilt, wovon die erste die Versuche mit der stärker, die andere die mit der weniger stark gesteigerten Ventilation enthält. Für beide Gruppen habe ich dann die entsprechenden Mittelwerte berechnet.

Wie aus vorangehender Tabelle XI ersichtlich, ist während der Arbeit der R. Q. in der 1. Gruppe der Versuche im Mittelwert um 0,08 angestiegen, in der 2. Gruppe blieb er so gut wie unverändert. Wodurch unterscheiden sich die beiden Gruppen der Versuche voneinander

[1]) l. c. S. 75.

Digitized by Google

Tabelle XI.

(Aus Benedicts und Cathcarts Versuchen berechnet.)

Versuchs-nummer	Beginn des Respirationsversuches wie lange nach Einsetzen d. Arbeit? Minuten	Gegenüber den Ruheversuchen war in dem Arbeitsversuch: die Lungenventilation gesteigert um %	der O_2-Verbrauch angewachsen auf den annähernd n-fachen Wert	der R. Q. vergrößert um
28	12	110	6	0,15
61	14	100	10	0,03
59	17	95	10 3/4	0,01
66	13	95	10 1/2	0,03
67	12	95	10 1/2	0,30
69	20	90	6 1/4	0,21
53	15	90	8 1/4	0,15
90	20	90	10 3/4	0,01
65	12	90	10	0,16
60	13	85	10 3/4	0,02
57	12	80	10	0,14
31	15	73	5 1/2	0,14
74	10	74	11 1/2	0,04
54	12	67	9 1/2	— 0,04
Mittelwerte:	**14**	**88**	**9 1/4**	**0,08**
55	13	52	9	— 0,01
68	19	52	7 3/4	0,08
72	16	52	9 1/4	0,06
84	15	50	9 1/2	0,05
49	15	48	10 3/4	— 0,04
48	23	47	7 3/4	— 0,06
64	13	47	9 2/3	0
50	37	43	8 1/2	0,06
52	31	40	8	0,06
70	20	37	6 1/4	— 0,06
51	16	35	10 1/2	0
42	43	35	5	— 0,03
39	20	21	5 3/4	— 0,03
38	28	— 18	5 1/3	0,07
Mittelwerte:	**22**	**39**	**8**	**0,01**

ander? 1. In der Arbeitsleistung, durch die der O_2-Verbrauch in der 1. Gruppe auf das $9\frac{1}{4}$fache, in der 2. Gruppe jedoch auf das 8fache angestiegen war. 2. In der Lungenventilation, die durch die Arbeit in der 1. Gruppe um 88%, in der 2. Gruppe jedoch bloß um 39% zugenommen hatte. 3. Darin, daß in der 1. Gruppe der Respirationsversuche durchschnittlich 14 Minuten, in der 2. Gruppe jedoch durchschnittlich 22 Minuten nach dem Einsetzen der Arbeit begonnen hatte.

Das deutliche Anwachsen des R. Q. in der 1. Gruppe darauf zurückzuführen, daß hier die Arbeitsleistung (am O_2-Verbrauch gemessen

Digitized by Google

um das $3^1/_4$fache zugenommen hatte, ist angesichts der 2. Gruppe, in der die 8fache Zunahme der Arbeitsleistung zu einer kaum merklichen Zunahme des R. Q. geführt hatte, wohl ganz und gar unmöglich. Sehr wohl erklärlich ist jedoch das verschiedene Verhalten der R. Q. in beiden Versuchsgruppen aus dem Umstande, daß

a) in der 1. Gruppe der Respirationsversuche die Steigerung der Lungenventilation größer war und nach dem Einsetzen der Arbeit mit den Respirationsversuchen früher begonnen wurde, also zu einer Zeit, wo die Ausventilierung der CO_2 noch nicht so weit gediehen war, als

b) in der 2. Gruppe, wo die Lungenventilation nicht so stark gesteigert war und mit den Versuchen durchschnittlich viel später begonnen wurde.

Die Ergebnisse der vorangehend beschriebenen Versuche und der daran geknüpften Betrachtungen lassen sich dahin zusammenfassen, daß aus einer Erhöhung der R. Q. bei forcierter Atmung wie auch bei erhöhter Muskeltätigkeit nicht auf eine relativ erhöhte Inanspruchnahme von Kohlenhydraten gefolgert werden darf, indem jene Erhöhung des R. Q. restlos durch eine Ausventilierung von CO_2 erklärt werden kann.

Diese Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung des Herrn Prof. P. Hári ausgeführt.

Digitized by Google

Generaltabelle.

Versuchsperson T. K. Körpergewicht 62 kg.

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang	Dauer	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
1	1	11h 01'	9' 46"	5430	3,92	3,12	3,43	2,73	0,796	36,2	—	
7. XI. 1916	2	11h 25'	10' 04"	5290	3,91	3,02	3,33	2,58	0,775	36,2	—	
	3	12h 0'	10' 58"	5280	3,85	2,86	3,28	2,44	0,744	36,2	—	
	4	12h 31'	9' 48"	5640	3,53	2,78	3,21	2,53	0,789	36,2	—	
2	1	10h 30'	11' 07"	5010	4,18	3,24	3,38	2,62	0,776	36,2	—	
16. XI. 1916	2	11h 01'	11' 22"	4920	4,64	3,61	3,39	2,57	0,777	—	18	Ab und zu Stokkungen in der Gasuhr.
	3	11h 37'	11' 06"	4990	4,03	3,15	3,24	2,54	0,782	—	—	
	4	12h 04'	11' 13"	5130	3,98	3,08	3,30	2,55	0,773	—	—	
3	1[1])	9h 50'	3' 42"	5280	3,93	3,00	3,35	2,56	0,765	36,0	—	
21. XII. 1916	2	10h 19'	3' 42"	5380	3,79	3,07	3,29	2,66	0,811	—	—	
	3	10h 40'	3' 51"	5510	3,59	2,86	3,15	2,54	0,806	—	—	
	4	11h 09'	3' 44"	5420	3,94	3,20	3,44	2,80	0,813	—	—	
4	1[2])	9h 30'	4' 20"	4800	4,16	3,57	3,16	2,72	0,861	—	16	
27. XII. 1916	2	9h 57'	4' 17"	5010	3,98	3,67	3,22	2,96	0,920	—	—	
	3	10h 19'	4' 17"	4920	4,18	3,59	3,32	2,81	0,848	—	—	
	4	10h 44'	3' 52"	5000	4,05	3,57	3,27	2,88	0,881	—	—	
	5	11h 07'	4' 10"	5060	4,08	3,42	3,33	2,79	0,837	36,1	—	
5	1[3])	9h 20'	4' 25"	4570	4,65	3,53	3,43	2,61	0,759	—	—	
2. I. 1917	2	9h 50'	3' 36"	558	3,69	3,13	3,3	2,82	0,850	—	—	
6	1	9h 45'	4' 19"	5304	3,84	3,00	3,28	2,60	0,798	—	14	
4. I. 1917	2	10h 11'	3' 51"	4792	4,36	3,50	3,37	2,70	0,801	—	—	Gasuhr. Stockungen in der Schläft.
	3	10h 38'	3' 35"	5317	3,90	3,30	3,35	2,90	0,865	—	14	
	4	11h 01'	3' 23"	5387	3,95	3,14	3,43	2,73	0,796	36,0	—	
7	1	8h 40'	7' 25"	5410	4,07	2,95	3,40	2,48	0,729	—	18	
	2	8h 54'	7' 35"	5330	3,98	2,94	3,22	2,40	0,748	—	18	
	3	9h 13'	7' 10"	6860	3,06	2,90	3,18	3,02	0,995	—	14	
	4	9h 20'	4' 54"	7290	2,68	2,53	2,98	2,81	0,943	—	16	
12. III. 1919	5	9h 28'	7' 05"	7190	2,92	2,62	3,15	2,82	0,896	—	14	
	6	9h 36'	6' 01"	8520	2,56	2,44	3,30	3,14	0,952	—	13	Forciertes Atmen.
	7	9h 42'	6' 16"	7840	2,94	2,59	3,49	3,07	0,880	—	14	
	8	9h 49'	5' 46"	8760	2,75	2,47	3,65	3,29	0,900	—	13	
	9	9h 55'	5' 29"	9690	2,62	2,30	3,85	3,39	0,880	—	13	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander

[1]) um 2 resp. 4% abweichen.

[2]) „ 3 „ 9% „

[3]) „ 1,5 „ 4% „

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
	1	9h 13′	8′ 42″	4890	?	?	?	?	?		16	
	2	9h 28′	7′ 46″	5130	4,29	3,12	3,33	2,42	0,726		16	
8	3	9h 47′	7′ 28″	6900	3,32	3,24	3,33	3,36	0,969		10	
	4	9h 56′	6′ 55″	7230	3,19	3,16	3,50	3,43	0,983		12	
15. III.	5	10h 05′	6′ 35″	7770	3,15	3,08	3,71	3,555	0,958		11	Forciertes Atmen
1919	6	10h 13′	5′ 53″	8440	—	—	—	—	—		11	
	7[1])	10h 20′	5′ 26″	9110	2,74	2,61	3,78	3,60	0,953		11	
	8	10h 27′	4′ 39″	10760	2,72	2,62	4,43	4,26	0,962	36,6	12	
				Versuchsperson M. A. Körpergewicht 56 kg.								
	1	8h 50′	6′ 06″	8170	3,07	2,33	4,15	3,10	0,728	36,4	24	
	2	9h 04′	6′ 00″	8040	3,00	2,20	4,04	3,01	0,735	—	24	
	3	9h 25′	5′ 05″	10850	2,39	2,47	4,33	4,63	1,06	—	15	
	4	9h 30′	4′ 49″	13080	1,82	1,92	4,03	4,27	1,06	—	23	
	5	9h 36′	4′ 54″	11280	1,97	1,68	3,77	3,22	0,856	—	24	
9	6	9h 43′	4′ 45″	11760	2,10	1,97	4,18	3,94	0,941	—	23	Forciertes Atmen
	7	9h 48′	4′ 00″	13350	2,05	1,95	4,64	4,43	0,954	—	22	
11. III.	8	9h 54′	4′ 37″	13870	2,22	1,69	5,22	3,99	0,764	—	23	
1919	9	10h 01′	4′ 23″	14380	2,10	1,79	5,12	4,38	0,855	—	22	
	10	10h 06′	8′ 40″	7750	—	—	—	—	—	—	20	
	11	10h 16′	7′ 05″	7760	3,45	2,07	4,53	2,72	0,602	—	22	
	12	10h 25′	6′ 45″	7470	3,27	2,12	4,14	2,69	0,650	—	24	
	13	10h 33′	6′ 45″	7420	3,31	2,22	4,36	2,80	0,673	—	23	
	14	10h 45′	4′ 58″	8340	3,04	2,18	4,30	3,10	0,723	—	24	
				Versuchsperson K. L. Körpergewicht 68 kg.								
	1	4h 08′	5′ 29″	7230	3,60	2,78	3,84	2,96	0,772	36,0	18	
	2	4h 22′	6′ 12″	7050	3,41	2,59	3,53	2,68	0,775	—	19	
10	3	4h 42′	5′ 03″	11040	2,73	2,62	4,42	5,88	1,331	—	13	
	4	4h 48′	4′ 58″	10880	2,87	3,18	4,59	5,098	1,110	—	13	Forciertes Atmen
25. II.	5	4h 54′	4′ 12″	13340	2,46	2,80	4,82	5,50	1,141	—	14	
1919	8	5h 15′	9′ 14″	5510	4,87	2,45	3,94	1,99	0,504	—	18	
	9	5h 26′	7′ 34″	6390	3,85	2,46	3,62	2,31	0,639	—	—	
	10	5h 35′	6′ 16″	6740	3,58	2,42	3,55	2,40	0,676	—	18	
	1	8h 52′	6′ 40″	6302	3,51	2,87	3,25	2,64	0,818	37,0	18	
	2	9h 05′	6′ 36″	6555	3,34	2,69	3,22	2,59	0,806		18	
	3	9h 24′	4′ 52″	11800	2,75	3,70	4,60	6,19	1,345		10-11	
11	4	9h 26′	4′ 22″	12630	2,47	3,16	4,59	5,88	1,281		10	Forciertes Atmen
	5	9h 35′	5′ 20″	11650	2,77	2,83	4,74	4,85	1,022		10	
26. II.	6	9h 40′	5′ 10″	11960	2,78	2,57	4,91	4,52	0,922		12	
1919	7	9h 48′	7′ 38″	6160	4,09	2,01	3,71	1,83	0,493		18	
	8	9h 57′	9′ 28″	5110	5,25	2,41	3,96	1,81	0,456		18	
	9	10h 08′	6′ 56″	6240	3,90	2,47	3,66	2,32	0,632		18	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander [1]) um 1,5 resp. 3% abweichen.

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer des Versuches	Anfang	Dauer	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
12 27. II. 1919	1	8h 48′	6′ 44″	6710	3,28	2,76	3,24	2,72	0,842	36,4	18	
	2	9h 01′	6′ 15″	6690	3,21	2,78	3,15	2,77	0,878	—	18	
	3	9h 20′	6′ 38″	7800	3,76	3,93	4,31	4,51	1,095	—	10-13	Forciertes Atmen.
	4	9h 28′	5′ 36″	9090	3,01	3,43	4,03	4,59	1,165	—	9-10	
	5	9h 34′	5′ 58″	8780	3,38	3,22	4,36	4,16	0,953	—	10	
	6	9h 41′	5′ 37″	8750	3,41	3,25	4,39	4,18	0,953	—	10*)	*) Ein Hustenstoß.
	7	9h 48′	8′ 21″	5050	4,58	2,44	3,37	1,81	0,537	—	17	
	8	9h 58′	8′ 00″	6090	4,25	2,65	3,82	2,38	0,622	—	18	
	9	10h 09′	5′ 58″	7110	3,28	2,57	3,43	2,69	0,7854	—	18	
13 1. III. 1919	1	9h 02′	6′ 43″	6160	3,57	2,90	3,23	2,63	0,814	36,6	16	
	2	9h 15′	7′ 00″	6190	3,48	2,85	3,17	2,60	0,820	—	18	
	3	9h 34′	5′ 29″	9810	2,89	3,90	4,20	5,68	1,34	—	8	Forciertes Atmen.
	4	9h 43′	5′ 32″	9680	3,06	3,36	4,35	4,79	1,10	—	8	
	5	9h 52′	5′ 27″	10220	3,09	3,02	4,64	4,55	0,979	—	8*)	
	6	10h 01′	5′ 25″	10110	3,09	2,91	4,59	4,32	0,941	—	8	
	7	10h 12′	5′ 02″	10470	3,08	2,75	4,74	5,33	0,892	—	8	*) Ein Hustenstoß.
	8	10h 17′	10′ 38″	4760	4,83	2,20	3,38	1,54	0,455	—	13	
	9[1])	10h 48′	7′ 43″	5420	4,36	2,71	3,43	2,10	0,623	—	17-18	
	10[2])	11h 06′	6′ 54″	5790	3,76	2,78	3,18	2,23	0,739	—	16	
14 3. III. 1919	1	8h 55′	4′ 40″	7040	3,08	2,61	3,18	2,60	0,847	—	18	
	2	9h 08′	5′ 29″	6680	3,48	2,61	3,41	2,57	0,752	—	18	
	3	9h 25′	3′ 39″	10630	2,91	3,94	4,60	6,17	1,343	—	9	Forciertes Atmen.
	4	9h 28′	6′ 55″	5030	4,03	2,68	2,99	1,98	0,6632	—	15	
	5	9h 57′	3′ 08″	12180	2,88	4,02	5,16	7,21	1,398	—	9	Forciertes Atmen.
	6	10h 01′	5′ 50″	6430	3,12	2,54	2,95	2,41	0,816	—	16	
	7	10h 22′	2′ 36″	11610	3,02[2])	3,85	5,16	6,58	1,275	—	9	Forciertes Atmen.
	8	10h 25′	7′ 17″	4860	4,05	2,53	2,89	1,81	0,626	—	14	
	9	10h 43′	3′ 05″	9200	3,44	4,10	4,67	5,57	1,192	—	9	Forciertes Atmen
	10	10h 52′	5′ 30″	5696	4,03	3,02	3,37	2,53	0,751	37,0	12	
Versuchsperson B. J. Körpergewicht 69 kg.												
15 28. II. 1919	1	8h 51′	5′ 44″	7940	3,39	2,62	3,83	3,01	0,789	36,7	18	
	2	9h 03′	5′ 34″	7990	3,30	2,60	3,81	3,02	0,788	—	18	
	3	9h 23′	7′ 40″	6590	4,84	3,89	4,62	3,72	0,804	—	9	Forciertes Atmen.
	4	9h 31′	7′ 59″	6500	4,54	3,52	4,27	3,32	0,777	—	7–8	
	5	9h 40′	7′ 42″	6730	4,58	3,73	4,52	3,64	0,805	—	8	
	6	9h 48′	7′ 16″	6920	4,36	3,80	4,37	3,82	0,873	—	7–8	
	7	10h 06′	7′ 15″	7390	3,83	2,75	4,11	2,95	0,718	—	16	
	8	10h 16′	6′ 19″	7060	3,36	2,79	3,44	2,86	0,832	—	15-16	
	9	10h 31′	6′ 16″	6750	3,88	2,94	3,80	2,88	0,759	—	16	

Die für den O_2-Verbrauch resp. die CO_2-Ausgabe angegebenen Ziffern sind Mittelwerte aus zwei Parallelversuchen, die voneinander

[1]) um 1,5 resp. 3% abweichen.

[2]) „ 3 „ 7% „

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1'	Anmerkungen
16 7. III. 1919	1	9h 45′	6′ 13″	6779	3,54	2,53	3,47	2,49	0,716	36,9	19	
	2	9h 55′	6′ 34″	6740	3,50	2,55	3,42	2,49	0,726	—	15	
	3	10h 18′	7′ 42″	6340	4,24	3,72	3,90	3,42	0,879	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 27′	8′ 35″	6210	4,70	3,78	4,23	3,41	0,805	—	9	
	5	10h 37′	8′ 53″	5800	5,17	3,96	4,35	3,33	0,766	—	8	
	6	10h 47′	8′ 15″	5600	5,30	3,93	4,31	3,20	0,743	—	8	
	7	10h 58′	8′ 40″	5880	5,01	3,82	4,26	3,26	0,763	—	7	
	8	11h 09′	8′ 03″	6220	4,90	3,72	4,42	3,36	0,760	—	8	
	9	11h 19′	7′ 15″	6910	3,74	2,69	3,75	2,70	0,721	—	18	
	10	11h 28′	7′ 45″	6880	3,53	2,79	3,52	2,79	0,792	—	19	
	11	11h 38′	7′ 48″	6680	3,61	2,75	3,48	2,67	0,767	—	18	
	12	11h 47′	7′ 30″	6880	3,64	2,78	3,63	2,78	0,765	—	18	
17 7. III. 1919	1	9h 15′	5′ 57″	7820	3,62	2,53	3,84	2,74	0,715	36,9	19	
	2	9h 26′	5′ 58″	7400	3,57	2,55	3,83	2,74	0,715	—	15	
	3	10h 01′	8′ 30″	6040	5,23	3,94	4,58	3,45	0,754	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 11′	5′ 00″	5840	5,12	3,44	4,33	2,91	0,672	—	9	
	5	10h 21′	9′ 11″	5550	5,18	3,48	4,17	2,80	0,672	—	8	
	6	10h 32′	8′ 30″	5630	5,09	3,76	4,15	3,07	0,740	—	8	
	7	10h 43′	8′ 35″	5670	5,30	3,95	4,35	3,24	0,744	—	7	
	8	10h 52′	7′ 30″	5850	4,77	3,97	4,04	3,36	0,833	—	8	
	9	11h 01′	6′ 41″	6670	3,65	2,71	3,55	2,62	0,743	—	18	
	10	11h 08′	7′ 15″	6790	3,71	2,98	3,65	2,93	0,803	—	19	
	11	11h 17′	6′ 54″	6760	3,63	2,78	3,56	2,70	0,766	—	18	
	12	11h 26′	7′ 22″	6840	3,78	2,91	3,75	2,89	0,770	—	18	
	13	11h 35′	6′ 50″	6850	3,83	2,83	3,80	2,83	0,744	—	18	
18 21. III. 1919	1	9h 52′	5′ 46″	7437	3,70	2,55	3,98	2,75	0,690	—	18	
	2	10h 03′	5′ 43″	7157	3,86	2,40	4,00	2,49	0,622?	—	18	
	3	10h 40′	5′ 10″	6827	4,53	3,55	4,48	3,51	0,784	—	10	Forciertes Atmen
	4	10h 49′	7′ 04″	7507	4,00	3,24	4,35	3,52	0,809	—	12	
	5	11h 01′	7′ 36″	6698	4,34	3,39	4,29	3,29	0,782	—	10	
	6	11h 12′	6′ 11″	6731	4,89	3,62	4,77	3,53	0,740	—	9	
	7	11h 22′	7′ 42″	6533	4,77	3,49	4,51	3,30	0,731	—	9–10	
	8	11h 34′	8′ 55″	5791	5,21	3,53	4,37	2,96	0,677	—	8	
	9	11h 44′	7′ 12″	6929	3,91	2,62	3,50	2,63	0,670	—	22	
	10	11h 53′	6′ 28″	7182	3,56	2,60	3,70	2,71	0,730	—	20	
	11	12h 03′	7′ 09″	7213	3,58	2,68	3,74	2,80	0,749	—	20	
	12	12h 13′	6′ 20″	7663	3,47	2,45	3,88	2,74	0,706	—	20	
	13	12h 24′	4′ 06″	7354	3,56	2,46	3,79	2,62	0,691	—	18	
Versuchsperson K. B. Körpergewicht 70 kg.												
19 14. XI. 1916	1	9h 38′	10′ 01″	5420	3,97	2,89	3,07	2,23	0,740	—		
	2	10h 08′	10′ 14″	5360	4,12	2,85	3,15	2,18	0,693	—		
	3	10h 45′	10′ 48″	5280	4,00	2,85	2,97	2,15	0,723	—		
	4	11h 18′	10′ 31″	5270	4,00	2,84	3,01	2,14	0,709	—		
	5	11h 46′	10′ 48″	5340	4,01	2,96	3,06	2,26	0,738	36,4		

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer des Versuches	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
20 16. XI. 1916	1	10h 12′	10′ 19″	5600	4,53	3,20	3,62	2,56	0,706	—	—	
	2	10h 36′	10′ 09″	5570	4,03	2,92	3,20	2,32	0,726	—	—	
	3	11h 14′	9′ 54″	5770	4,03	3,06	3,32	2,52	0,759	—	—	
	4	11h 45′	10′ 44″	5660	4,19	3,19	3,48	2,65	0,760	—	—	
	5	12h 12′	9′ 46″	582	4,01	3,07	3,33	2,55	0,767	36,4	—	
21 21. XI. 1916	1	10h 07′	10′ 35″	5340	—	—	—	—	—	—	20	
	2	10h 40′	11′ 28″	4960	4,61	3,43	3,26	2,43	0,744	—	—	
	3	11h 10′	10′ 53″	5070	4,49	3,30	3,25	2,41	0,745	—	—	
	4	11h 50′	10′ 48″	5330	4,52	3,40	3,44	2,59	0,754	—	20	
	5	11h 23′	10′ 49″	5170	4,70	3,66	3,47	2,71	0,779	37,1	—	
22 23. XI. 1916	1	10h 34′	10′ 44″	5880	3,74	2,94	3,10	2,44	0,787	36,6	18	
	2	11h 03′	10′ 04″	5950	4,22	3,28	3,59	2,79	0,777	—	—	
	3	11h 42′	8′ 48″	6070	4,09	3,23	3,54	2,80	0,790	—	—	
	4	12h 18′	8′ 37″	6290	3,96	3,10	3,56	2,79	0,784	—	—	
	5	12h 38′	9′ 28″	579	4,22	3,35	3,49	2,77	0,794	36,8	—	
23 9. XII. 1916	1	10h 25′	9′ 34″	5460	4,17	3,15	3,26	2,46	0,754	—	—	
	2	10h 52′	9′ 22″	5760	4,03	3,14	3,32	2,60	0,779	—	—	
	3	11h 15′	9′ 15″	5880	4,00	3,13	3,36	2,64	0,783	—	20	
	4	11h 40′	2′ 42″	8310	3,97	3,87	4,716	4,60	0,976	—	—	Bewegung: Beginn 11° 34′.
	5	12h 22′	1′ 41″	7630	4,27	3,77	4,66	4,11	0,883	—	—	Bewegung: Beginn 12° 20′.
24 12. XII. 1916	1	10h 25′	2′ 28″	5130	4,36	3,33	3,19	2,44	0,763	—	—	
	2	10h 45′	2′ 39″	5600	3,99	3,20	3,20	2,56	0,802	—	20	
	3	11h 12′	3′ 03″	5360	4,28	3,28	3,28	2,51	0,767	—	18	
	4	11h 38′	1′ 54″	8270	4,01	3,25	4,74	3,84	0,811	—	—	Bewegung: Beginn 11° 34′.
	5	12h 10′	2′ 02″	7290	3,88	2,87	4,02	2,97	0,740	—	24	Bewegung: Beginn 12° 00′.
25 14. XII. 1916	1	9h 45′	3′ 35″	5330	3,79	3,08	2,89	2,34	0,812	—	—	
	2	10h 17′	3′ 54″	5020	3,91	3,04	2,81	2,18	0,778	—	20	
	3	10h 45′	3′ 48″	5340	3,59	3,01	2,74	2,30	0,839	—	—	
	4	11h 12′	2′ 29″	6820	3,57	2,93	3,48	2,85	0,820	—	—	Bewegung: Beginn 11° 10′.
	5	11h 40′	2′ 43″	7020	3,34	2,80	3,35	2,89	0,869	—	28	Bewegung: Beginn 11° 37′.
	6	12h 05′	3′ 49″	5020	3,93	2,99	2,82	2,14	0,760	—	20	
	7	12h 25′	3′ 43″	4890	3,94	3,03	2,75	2,12	0,770	—	18	
26 28. XII. 1916	1	10h 30′	4′ 12″	5240	4,86	3,69	3,63	2,76	0,760	—	13	
	2	10h 54′	4′ 05″	5200	4,66	3,51	3,46	2,61	0,753	—	14	
	3	11h 19′	3′ 55″	5290	4,54	3,55	3,43	2,68	0,782	—	—	
	4	11h 46′	3′ 44″	5300	4,97	3,29	3,60	2,49	0,662	—	20	Bewegung; unmittelbar vor dem Versuch.
	5	12h 27′	3′ 51″	5330	4,65	3,50	3,54	2,66	0,753	—	13	
	6	12h 40′	4′ 05″	5440	4,95	3,91	3,85	3,04	0,789	36,7	—	

Digitized by Google

Generaltabelle (Fortsetzung).

Versuchsreihe	Nummer	Anfang des Versuches	Dauer	Atemvolumen pro Minute normal ccm	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft %	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft %	O_2-Verbrauch pro Minute u. pro kg normal ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute u. pro kg normal ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang und Ende des Versuches °C	Atemfrequenz pro 1′	Anmerkungen
27 3. I. 1917	1	10h 08′	4′ 15″	4860	4,56	3,20	3,17	2,22	0,701	—	—	
	2	10h 32′	4′ 30″	5200	3,92	2,99	2,91	2,22	0,762	—	14	
	3	11h 01′	4′ 21″	5200	4,30	3,08	3,19	2,29	0,717	—	—	
	4	11h 30′	3′ 05″	6290	3,86	2,86	3,47	2,57	0,741	—	20	Bewegung; Beginn 11° 29′.
	5	11h 53′	3′ 31″	7030	3,51	3,08	3,53	3,03	0,879	—	22	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch.
	6	12h 08′	4′ 48″	5100	4,32	3,20	3,15	2,34	0,741	—	14	
	7	12h 33′	4′ 50″	5140	4,18	3,22	3,07	2,37	0,772	36,7	15	
28 8. I. 1917	1	9h 53′	3′ 39″	4960	4,56	3,24	3,24	2,30	0,710	—	13	
	2	10h 10′	3′ 47″	5280	4,18	3,07	3,15	2,32	0,731	—	14	
	3	10h 43′	3′ 37″	5560	4,27	3,09	3,39	2,46	0,724	—	15	
	4	11h 10′	2′ 16″	8850	2,56	2,62	3,24	3,31	1,022	—	—	Forciertes Atmen.
	5	11h 19′	3′ 43″	5300	4,45	3,02	3,37	2,29	0,680	—	14	
	6	11h 47′	3′ 02″	7000	3,32	3,03	3,34	3,04	0,931	—	14	Forciertes Atmen.
	7	11h 52′	3′ 37″	5290	4,59	3,16	3,47	2,33	0,687	—	19	
	8	12h 34′	1′ 59″	10100	3,07	2,86	4,41	4,12	0,931	—	15	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch.
	9	12h 42′	3′ 28″	5770	4,74	3,14	3,91	2,59	0,672	36,0	—	
29 16. I. 1917	1	10h 13′	3′ 35″	6127	4,42	3,45	3,87	3,02	0,780	—	15	
	2	10h 37′	3′ 55″	5926	4,35	3,27	3,69	2,77	0,751	—	14	
	3	11h 07′	3′ 52″	5682	4,28	3,20	3,48	2,60	0,748	—	15	
	4	11h 30′	2′ 16″	10390	2,17	2,55	3,23	3,76	1,172	—	17	Forciertes Atmen.
	5	11h 37′	4′ 27″	5043	4,86	3,13	3,50	2,25	0,644	—	10 13	
	6	12h 05′	2′ 32″	8100	3,93	3,30	4,55	3,93	0,865	—	16	Bewegung; unmittelbar vor d. Versuch.
	7	12h 38′	3′ 56″	5653	4,57	3,51	3,69	2,83	0,767	36,0	13	Krampfgefühl in den Beinen.

Digitized by Google

Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Spirillum volutans und die Beziehungen der photodynamischen Erscheinung zur Phototaxis.

Erste Mitteilung.

Von

P. Metzner.

(Eingegangen am 17. Oktober 1919.)

Mit 1 Figur im Text.

Der Einfluß der biologisch wirksamen Farbstoffe auf Bakterien ist schon des öfteren untersucht worden.

O. Raab (26) stellte fest, daß Bacillus pyocyaneus nach dreistündiger Exposition im Sonnenlicht in Lösungen von Chinin 1:500, Chinolinrot 1:200 und Harmalinchlorid 1:1000 ganz beträchtlich geschädigt war. Nach Überimpfung auf normale Nährböden trat nur ganz spärliches bzw. gar kein Wachstum ein, während im Dunkeln gehaltene Kontrollkulturen keine Schädigung aufwiesen. G. Dreyer (4) zeigte, daß mit Erythrosin versetzte Kulturen von Bacillus prodigiosus besonders durch gelbe und gelbgrüne Strahlen geschädigt werden. Einige Unklarheiten der Versuchsergebnisse Dreyers veranlaßten Jodlbauer und Tappeiner (15) zu einer Fortsetzung der Raabschen Versuche. Als Objekte wurden Bacillus prodigiosus und Proteus vulgaris gewählt. Aus den Ergebnissen ist hervorzuheben, daß die Bakterien viel widerstandsfähiger sind als etwa Infusorien, eine Erscheinung, die auf die größere Derbheit der Membran zurückgeführt wird. Zur bequemeren Übersicht habe ich in der folgenden Tabelle einen Teil der Ergebnisse dieser Arbeit zusammengestellt und zum Vergleich die Tötungszeiten von Paramaecium beigefügt, die einer früheren Arbeit derselben Autoren (15) entnommen sind. Wenn auch die Ergebnisse der beiden Arbeiten streng genommen nicht direkt vergleichbar sind (als Lichtquelle diente beide Male diffuses Tageslicht), so ist doch der Schluß erlaubt, daß bei Paramaecium nur wenige Stunden oder Minuten zur Abtötung genügen, während bei den Bakterien mehrere Tage dazu erforderlich sind. In einer weiteren Arbeit (15) haben dieselben Autoren nachgewiesen, daß die Gegenwart freien Sauerstoffs

Digitized by Google

Tabelle I.

Art des Zusatzes	Bacillus prodigiosus	Proteus vulgaris	Paramaecium
Eosin 0,1—0,2%	tot nach 5—7 Tg.	tot nach 10 Tg.*	tot nach 1 Stunde †
Erythrosin 0,05—0,1%	„ „ 5—7 „	„ „ 2—3 „ †	„ „ wenig. Min. †
Erythrosin 0,2%	„ „ 2 „	—	—
Rose bengale 0,05%	—	„ „ 1—2 „ †	—
Phenosafraninchlorid 0,001%	—	—	—
Methylenblau 0,0005%	„ „ 3 „	„ „ 1—2 „ †	„ „ 2 Stunden †
Methylenblau 0,001%	„ „ 2 „	„ „ 1 „ †	„ „ 1 Stunde †

* nur unvollständige Abtötung

† Schädigung (Giftwirkung) auch im Dunkeln, aber in bedeutend längerer Zeit.

für das Eintreten der photodynamischen Wirkung auf Proteus vulgaris Bedingung ist. Aus den Versuchen wird geschlossen, daß die Farbstoffe bei der Belichtung Oxydationen bewirken, die im normalen Stoffwechsel anders oder nur langsam verlaufen. Der Farbstoff selbst wirkt nur katalytisch und nicht chemisch infolge seiner (meist sauren) Zersetzungsprodukte, wie durch besondere Untersuchungen (an Infusorien) festgestellt wurde. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangten Mettler (19), Huber (14), und Reitz (24) bei ihren Versuchen über photodynamische Beeinflussung von Kulturen meist pathogener Bakterien.

Die Versuchsanordnung war in allen bisherigen Versuchen mit Bakterien im Prinzip gleich: es wurden entweder die Nährböden direkt mit dem Farbstoff imprägniert oder die Bakterien in der Farbstofflösung aufgeschwemmt dem Licht ausgesetzt. Aus dem mehr oder minder guten Wachstum (im letzten Falle nach Überimpfung auf normale Nährböden) kann dann auf den Erfolg der Beleuchtung geschlossen werden. Eine direkte mikroskopische Prüfung des Verhaltens beweglicher Formen während und nach der Belichtung ist aber bisher selten versucht worden. Reitz (24) kontrollierte den Erfolg seiner Versuche nachträglich mit dem Mikroskop und konstatierte den Verlust der Beweglichkeit, bringt aber nichts über etwaige Störungen bei geringerer Wirkung. Nur Hertel (12, 13) beobachtete während der Belichtung im hängenden Tropfen bei starker Vergrößerung. Die kleinen verwandten Bakterienformen ließen aber bei der Hellfeldbeleuchtung Einzelheiten der Bewegung nicht erkennen. Es ist ja von vornherein wahrscheinlich, daß — ebenso wie bei den Infusorien — Störungen der Bewegungsweise schon vor der Abtötung auftreten werden. Es schien denkbar, daß das Verhalten unter diesen Umständen wertvolle Anhaltspunkte

Digitized by Google

für die Auffassung des Mechanismus der photodynamischen Erscheinung ergibt. Durch einen Zufall lernte ich in Spirillum volutans ein Objekt kennen, das photodynamisch sehr empfindlich ist und sich besonders zur Demonstration dieser Erscheinung und ihrer wichtigsten Eigenschaften eignet. Um Wirkungen in kurzer Zeit hervorzubringen, müssen allerdings ziemlich beträchtliche Lichtmengen in Anwendung kommen. Ich bediente mich deshalb bei den Beobachtungen ausschließlich der Dunkelfeldbeleuchtung, die für unsere Zwecke mancherlei Vorteile bietet und die vielleicht für das Studium der photodynamischen Erscheinung noch von größerer Bedeutung werden kann. Die Eigenart der optischen Verhältnisse macht es nötig, auf die Versuchsanordnung etwas näher einzugehen.

Die Versuchsanordnung.

Für meine Versuche stand mir ein Spiegelkondensor von Reichert zur Verfügung; als Lichtquelle diente eine Leitzsche Schwachstrombogenlampe, die bei 3 Amp. Stromverbrauch benützt wurde. Die Kondensorlinse wird so eingestellt, daß die Lichtstrahlen die Lampe annähernd parallel verlassen. Die Herstellung der Präparate geschieht unter den allgemeinen in der Dunkelfeldtechnik üblichen Vorsichtsmaßregeln. Wegen der Einzelheiten der Beobachtungs- und Präpariertechnik muß ich auf die ausführlichen Darstellungen von Heimstädt (11) und Siedentopf (25) verweisen. Bei der Verwendung parallelen Lichtes werden bei den Dunkelfeldkondensoren aller Konstruktionen fast alle beleuchtenden Strahlen in der Ebene des Präparates zu einem kleinen, aber außerordentlich hellen Bild der Lichtquelle vereinigt, während die umliegenden Teile des Präparates von geringeren Lichtmengen durchsetzt werden. (Da die beleuchtenden Strahlen sämtlich höhere Apertur besitzen als das Mikroskopobjektiv, auch zum größten Teil am Deckglas total reflektiert werden, bleibt bei optisch leerem Präparat das Gesichtsfeld natürlich trotzdem dunkel! Ins Objektiv gelangen nur solche Strahlen, die von mikroskopischen oder submikroskopischen Objekten abgebeugt werden oder das Licht fluorescierender Stoffe.) Die photodynamische Wirkung ist von der Lichtstärke abhängig und es ist von vornherein einleuchtend, daß die Reaktion besonders deutlich im Bereich des Fokus sein wird. Eine genauere Analyse der Energieverteilung im Präparat liegt, soweit mir bekannt ist, nicht vor; eine Überschlagsrechnung führt auf Verhältnisse, die durch die in Fig. 1 dargestellte Kurve dargestellt seien. Es besteht also ein ziemlich steiler Übergang von den schwächer, aber ziemlich gleichmäßig beleuchteten äußeren Teilen des Präparates zu dem intensiv beleuchteten zentralen Lichtfleck. Das ist für unsere Versuche sehr günstig, weil wir so in den Randteilen des Gesichtsfeldes

Digitized by Google

noch kaum geschädigte Objekte beobachten können und durch Verschieben des Präparates imstande sind, einzelne Objekte (Protozoen oder Bakterien) plötzlich der intensiven Lichtwirkung auszusetzen. —

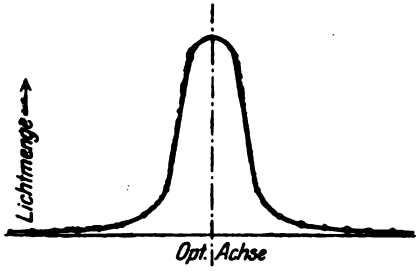


Fig. 1. Verteilung der zugeführten Lichtmenge im Präparat bei Dunkelfeldbeleuchtung.

Wegen der hohen Empfindlichkeit der meisten mikroskopischen Objekte selbst gegen mäßige Erwärmung des Präparates muß für völlige Vernichtung der Wärmestrahlen gesorgt werden. Die Lichtstrahlen mußten deshalb eine 16 cm dicke Schicht 5%iger Eisensulfatlösung passieren; die ebenfalls schädlichen ultravioletten Strahlen werden schon von der Glasoptik in genügendem Maße absorbiert. Ich habe mich überdies mehrfach durch Parallelversuche überzeugt, daß nunmehr die enorme Lichtfülle von den Spirillen und anderen Objekten in normaler Kulturflüssigkeit dauernd ohne Schädigung ertragen wird.

Zu meinen Versuchen habe ich zunächst nur drei der bekanntesten photodynamisch wirksamen Substanzen herangezogen: Eosin, Erythrosin und Methylenblau. Besonders die beiden erstgenannten Fluoresceinderivate sind an und für sich schon lichtempfindlich; sie bleichen im Licht aus und verlieren dabei ihre anfangs intensive Fluorescenz. Siedentopf (26) hat darauf hingewiesen, daß die in dem Fokus des besonders lichtstarken Kardioidkondensors erreichte Helligkeit groß genug ist, um sonst nur langsam verlaufende photochemische Prozesse ganz bedeutend zu beschleunigen; er erwähnt unter anderem, daß Eosinlösungen in wenigen Sekunden völlig ausbleichen. Ich kann berichten, daß alle derartigen Reaktionen auch bei Verwendung minder lichtstarker Spiegelkondensoren zu beobachten sind, wenn sie auch meist nicht ganz so rasch verlaufen. Betrachten wir z. B. eine Lösung von Erythrosin 1 : 20000 im Dunkelfeld des Reichertschen Kondensors bei schwacher Vergrößerung, so sehen wir das Gesichtsfeld in mattgrünlichem Fluorescenzlicht aufleuchten, während der Fokus sich als ziemlich scharf begrenzter helleuchtender Fleck abhebt. Schon nach 15 Sekunden ist deutlich ein Abblassen der grünen Farbe an dieser Stelle zu bemerken, und im Verlauf von etwa einer Minute ist der Farbstoff im Fokus völlig verblichen und die nächste Umgebung zeigt ebenfalls beginnende Entfärbung. Eosin zeigt die gleichen Eigenschaften, bleicht aber deutlich langsamer aus, auch erstreckt sich die Wirkung nicht auf die extrafokalen Präparatteile.

Digitized by Google

Infolgedessen entsteht nach einiger Zeit der Belichtung in dem diffusen grünen Feld ein scharf begrenzter kreisrunder weißlicher Fleck, der sich noch lange im Präparat hält (wenn nicht Strömungen in der Präparatflüssigkeit auftreten). Diese Reaktionen lassen sich an beliebigen Stellen des Präparates wiederholen; es zeigt sich aber, daß in der Nähe des Deckglasrandes das Ausbleichen wesentlich rascher vor sich geht als in der Mitte des Präparates; offenbar ist das eine Folge verschiedener Sauerstoffkonzentration. Daß das Ausbleichen des Farbstoffes ein Oxydationsvorgang ist, wurde bereits 1901 von Gros (8) nachgewiesen. Für uns besonders wichtig ist, daß damit eine Säurebildung verbunden ist. Heffter (10) gibt z. B. als Zersetzungsprodukte des Eosins an: Bromwasserstoffsäure, Kohlensäure, Oxalsäure und Phtalsäure. Wegen der großen Empfindlichkeit der meisten Mikroorganismen gegen Säuren müssen wir zu entscheiden suchen, ob die beobachteten Wirkungen auf die produzierte Säuremenge zurückzuführen sind oder ob eine direkte Beeinflussung der Vorgänge im Plasma selbst vorliegt.

Die Versuchsobjekte.

Die Mehrzahl der Versuche wurde mit Spirillum volutans durchgeführt, das sich in Rohkulturen in einem Leitungswasser-Teichwassergemisch mit faulenden Nymphaea-Blättern massenhaft entwickelte. Bei der Präparatherstellung wurde besonders darauf geachtet, daß nur solche Spirillen zur Verwendung kamen, die sehr lebhaft umherschwärmten und sich sichtlich in optimaler Lebenstätigkeit befanden. Gelegentlich kamen noch andere — kleinere — Spirillenformen zur Beobachtung, und schließlich wurden die Untersuchungen auch auf andere, besonders gefärbte Organismen (Infusorien, grüne Flagellaten, Purpurbakterien) ausgedehnt. — Es wird jeweils eine Öse voll Spirillenmateriales in einem Tropfen der Farblösung, die stets mit filtriertem Teichwasser-Leitungswassergemisch hergestellt wurde, aufgeschwemmt und mit Deckglas bedeckt. Auf eine Umrandung der Präparate mit Vaseline habe ich in der Regel verzichtet, um dem Luftsauerstoff den Zutritt zu den Randteilen des Präparates zu gestatten.

Das Verhalten der Spirillen.

Betrachten wir ein frisch hergestelltes Präparat — etwa in Erythrosinlösung 1 : 20000 oder Eosin 1 : 10000, so sehen wir (zweckmäßig bei schwacher Vergrößerung) die Spirillen lebhaft in der nun diffus leuchtenden Flüssigkeit umherschwimmen. Kommt aber zufällig eines der Individuen auf seiner Bahn in den Bereich des deutlich erkennbaren Fokus, so stellt es augenblicklich seine Geißeltätigkeit ein

Digitized by Google

und bleibt unbeweglich liegen. Rücken wir mit dem Präparat weiter, so wird auch dann die Bewegung nicht wieder aufgenommen. Es ist also eine dauernde Schädigung zustandegekommen; ob diese Exemplare aber schon tot sind, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, ist auch nicht sehr wahrscheinlich. Durch Verschieben des Präparates können wir auf diese Weise jedes beliebige ins Auge gefaßte Spirillum zum Stillstand bringen. Bei geringen Verschiebungen ziehe ich vor, den Fokus des Kondensors durch geringe Drehung des Mikroskopspiegels im Präparat wandern zu lassen; so läßt sich vor allem gut eine plötzliche und zeitlich genau dosierte Beleuchtung eines Individuums bewerkstelligen. Noch exakter wird dies auf andere Weise ermöglicht. Es war nämlich von vornherein anzunehmen, daß an der Wirkung hauptsächlich diejenigen Strahlen beteiligt sind, die von dem Farbstoff am stärksten absorbiert werden. Die Schädigung mußte dann ausbleiben, wenn das beleuchtende Licht dieser Strahlen beraubt wird — wenn es also z. B. bereits eine genügend dicke Schicht desselben Farbstoffes passieren muß, ehe es das Objekt erreicht. Die Schutzwirkung solcher Filter ist denn auch bereits von Raab in seiner ersten Mitteilung über die Beeinflussung von Paramaecium durch fluorescierende Stoffe (23) konstatiert worden. Bei unserer Versuchsanordnung läßt sich diese Tatsache sehr leicht demonstrieren: schalten wir zwischen Lichtquelle und Mikroskop (natürlich außer der Eisensulfatlösung!) noch eine flache Küvette mit einer Farblösung ein, so sehen wir nunmehr die Spirillen und anderen Objekte den Fokus ohne Schädigung durcheilen. Eine 4,5 mm dicke Schicht einer Erythrosinlösung 1 : 1000 schützt z. B. vollkommen, wenn sich die Objekte in einer Lösung 1 : 10000 desselben Farbstoffes befinden. (Daß nunmehr die wirksamen Strahlen ausgeschaltet sind, ist ohne weiteres daran zu erkennen, daß jetzt die Fluorescenz fehlt — die ja auch von denselben Strahlen erregt wird. Die Beleuchtung ist übrigens auch dann noch stark genug, um genaue Beobachtungen im Dunkelfeld zu gestatten.) Verdünntere Lösungen des Farbstoffes werden dann die schädigenden Strahlen nicht mehr völlig absorbieren und es ist uns damit das Mittel in die Hand gegeben, durch geeignete Wahl des Farbfilters die Intensität der wirksamen Strahlen genau zu dosieren, ohne die Lichtstärke im Präparat für unsere Beobachtungen wesentlich zu ändern. — Verwenden wir als Filter dagegen eine Lösung, die nur solche Strahlen passieren läßt, die von dem untersuchten Farbstoff absorbiert werden — also für Eosin und Erythrosin etwa eine Kupferchromatlösung[1]) in 4,5 mm dicker Schicht (läßt im wesentlichen nur einen schmalen Bezirk grüner Strahlen durch) — so tritt trotzdem eine photodynamische Schädigung ein, allerdings etwas verzögert, da auch ein Teil der wirksamen Strahlen vom Filter noch zurückgehalten wird. Damit ist gleichzeitig einwandfrei dargetan, daß wir es auch bei der geschilderten Methodik mit rein photodynamischer

[1]) Nach Zettnow: Lösung von 80 g trockenen Kupfernitrats und 7 g Chromsäure in 125 g dest. Wassers.

Digitized by Google

Wirkung und nicht etwa mit einem teilweise durch Wärme bedingten Effekt zu tun haben. — Auf dieselbe Weise lassen sich Spirillen, die in verdünnten Methylenblaulösungen schwärmen, durch eine 4,5 mm dicke Schicht einer Methylenblaulösung 1 : 4000 vor Schädigung bewahren.

Durch rasches Entfernen und Vorschieben dieser Filter kann man einzelne Objekte genau meßbare Zeit im Fokus der Lichtwirkung preisgeben und bestimmen, wie lange belichtet werden muß, um eine völlige Einstellung der Bewegung zu erzielen. Auf diese Weise stellte ich fest, daß z. B. (bei den angegebenen Lichtverhältnissen) in Erythrosinlösung 1 : 20000 die Beleuchtung mindestens 0,5 Sekunde betragen muß; war die Belichtung kürzer, so verlangsamt sich zwar die Geißelrotation zunächst ganz bedeutend, wird aber dann wieder allmählich rascher. Es tritt also eine Erholung ein. In etwa 30% dieser Fälle wurde die Geißelbewegung wieder so rasch, daß eine — wenn auch etwas verlangsamte — Schwimmbewegung zustande kam. Ich habe öfters einzelne Individuen bis zu 30 mal hintereinander auf diese Weise zu vorübergehender Verlangsamung der Geißelbewegung gebracht, ohne am Ende des Versuches gröbere Schädigungen konstatieren zu können. Freilich darf die Belichtung niemals so lang sein, daß die Bewegung ganz eingestellt wird; dann ist sie dauernd erloschen.

In den folgenden Tabellen habe ich die Belichtungszeiten verzeichnet, die zur völligen Bewegungseinstellung führen. Alle drei Farbstoffe sind demnach ziemlich gleich wirksam; dabei ist aber zu beachten, daß besonders Methylenblau sich in den höheren Konzentrationen schon als recht giftig erwies. Hier ist auch die photodynamische Wirkung nicht, wie bei Erythrosin und Eosin, auf den Fokus allein beschränkt, sondern erstreckt sich noch weit in das Gesichtsfeld hinein.

Tabelle II.

Erythrosin.

Konzentration	Weißes Licht	Filter: Erythrosin 1:1000	Filter: Kupferchromat
1:5000	unbewegl. sofort	keine Schädigung	unbewegl. n. 1—2 Sek.
1:20000	„ n. 0,5 Sek.	„ „	„ „ 3—4 „
1:60000	„ „ 0,5 „	„ „	„ „ 5—10 „

Tabelle III.

Eosin.

Konzentration	Weißes Licht	Filter: Eosin 1:1000	Filter: Kupferchromat
1:1000	unbewegl. sofort	keine Schädigung	unbewegl. n. 1—2 Sek.
1:5000	„ n. 0,5 Sek.	„ „	„ „ 2—3 „
1:10000	„ „ 0,5 „	„ „	„ „ 2—3 „
1:50000	„ „ 1 „	„ „	„ „ 4—5 „

Digitized by Google

Tabelle IV.

Methylenblau.

Konzentration	Weiß. Licht	Filter: Methylenblau 1:4000	Filter: Methylenblau 1:8000	Filter: Kupferchromat
1:4000	unbeweglich n. 0,5 Sek.	keine Schädigung	unbeweglich n. 10 Sek.	unbeweglich n. 10 Sek.
1:20000	„ 0,5 „	„	„ 10—20 „	„ 10 „
1:50000	„ 1 „	„	„ 20—30 „	„ 10—15 „
1:100000	„ 20—30 „	„	keine Schädigung	„ 30—50 „

Das Verhalten anderer Organismen.

Paramaecium caudatum, das klassische Objekt für derartige Versuche, erwies sich in allen Versuchen als bedeutend widerstandsfähiger als die gleichzeitig im Präparat vorhandenen Spirillen.

Das Präparat mußte z. B. in Eosin 1:10000 mindestens 5 Sekunden den Bewegungen des Infusors nachgeführt werden (um es trotz des Schwimmens im Fokus zu behalten), ehe die Bewegung in ein Rollen um die Längsachse überging, und erst nach weiteren 3 bis 5 Sekunden erfolgt die gänzliche Zerstörung des Infusorienleibes. Eingeleitet wird die Zerstörung von einem plötzlichen Abwerfen des Cilienkleides. Die Cilien lösen sich zunächst am Hinterende des Tieres los und werden von den noch arbeitenden Wimpern fortgeschwemmt. Jeder Cilie haftet am basalen Ende noch ein kleines helles Körperchen an, vermutlich das Basalkorn. Wird in dem Augenblick, in dem sich die Cilien zu lösen beginnen, das Schutzfilter vorgeschoben, so ist deutlich zu bemerken, daß die sich jetzt noch scharenweise ablösenden Cilien noch mehrere Sekunden lang rhythmische Contractionen ausführen. An dem Leib des Infusors ist dann von den sonst deutlich sichtbaren Basalkörpern nichts mehr zu sehen. Von einem Ausstoßen der Trichocysten habe ich dagegen nichts bemerkt. Die nun folgende Auflösung des Körpers schreitet ebenfalls von hinten nach vorn zu fort und erfolgt bei Paramaecium fast explosionsartig. Ganz ähnlich verhalten sich andere Infusorien wie z. B. Colpidium colpoda und Stylonychia mytilus. Bei dem letzteren Objekt ist besonders schön das Fortschreiten der Destruktion vom Hinterende aus zu beobachten, weil die Auflösung nicht so rasch vor sich geht. Durch geeignete Handhabung des Filters kann man es erreichen, daß die Stylonychien nur teilweise zerstört werden, daß also die Vorderenden dann weiterschwimmen. Über die Lebensdauer solcher verstümmelter Individuen kann ich allerdings bisher nichts Bestimmtes aussagen. Die eben geschilderten Beobachtungen scheinen in auffallendem Widerspruch zu den eingangs wiedergegebenen Ergebnissen von Jodlbauer und Tappeiner zu stehen. Andererseits ist es bekannt, daß gerade die

Digitized by Google

größeren Spirillen gegen äußere Einflüsse recht empfindlich sind, und zudem ist nicht anzunehmen, daß im Augenblick der Bewegungseinstellung die Bakterien tot sind. Klarheit darüber wäre nur durch Kulturversuche mit solchen Individuen zu erlangen.

Etwa ebenso empfindlich wie die Spirillen waren die meisten farblosen Flagellaten (Mallomonas sp., Chilomonas paramaecium, Monas vulgaris, Peranema trichophora u. a.), während chlorophyllführende Formen (z. B. Euglena viridis, Chlamydomonas Braunii) später geschädigt werden und zum Teil besondere Reaktionen zeigen, auf die später eingegangen werden soll. Die größere Resistenz chlorophyllhaltiger Zellen und Organismen wurde schon von Gicklhorn (7) und Prát (22) festgestellt; ich kann hinzufügen, daß auch andere photosynthetisch arbeitende Farbstoffe lebender Zellen die photodynamische Schädigung verzögern. Das gilt z. B. für die Farbstoffe der Purpurbakterien und der Diatomeen. Chromatium Okeni (dessen Geißelsystem dem von Spirillum volutans ähnlich konstruiert ist) muß etwa doppelt so lange wie Sp. volutans belichtet werden, um Bewegungseinstellung zu erzielen. Lebhaft umherfahrende Diatomeen stellen in frischen Präparaten in Eosin 1:10000 nach etwa 1 bis 2 Sekunden Belichtungsdauer ihre Bewegung dauernd ein, während sie bei kürzerer Belichtung nur vorübergehend zum Stillstand kommen. Besonders exakt reagierte in dieser Weise eine kleine nicht näher bestimmte Navicula-Art.

Art und Ort der photodynamischen Wirkung.

Nachdem schon aus den Versuchen von Ledoux-Lebard (17) auf eine Beteiligung des Sauerstoffes an der Lichtwirkung der Farbstoffe geschlossen werden mußte, erbrachten Jodlbauer und Tappeiner (16) durch Versuche mit Proteus vulgaris den Nachweis, daß die Anwesenheit von Sauerstoff zur Entfaltung der photodynamischen Wirkung auf Bakterien und Zellen notwendig ist. Die Abhängigkeit der Wirkung von der Sauerstoffzufuhr ist bei der von mir eingeschlagenen Methodik recht augenfällig. Die im Präparat befindlichen Organismen verbrauchen allmählich den in der Flüssigkeit gelösten Sauerstoff (um so rascher, je mehr Organismen vorhanden sind). Der Ersatz vom Deckglasrand her erfolgt bei weitem nicht so rasch; infolgedessen wird bald im Innern des Präparates Sauerstoffmangel eintreten. Dann ist aber trotz Anwesenheit des Farbstoffes die photodynamische Wirksamkeit erloschen. Nach etwa 4 bis 5 Minuten durchkreuzen Spirillen und andere Organismen im vollen Lichte den Fokus ohne jede Schädigung. Ein einfaches einmaliges Aufheben des Deckglases (so daß die Flüssigkeit

Digitized by Google

sekundenlang mit der Luft in Berührung kommt) genügt aber, um sofort im Innern des Präparates die alte Wirkung für kurze Zeit hervorzurufen. Es wurde deshalb nicht ohne Grund betont, daß bei den Messungen der zur Bewegungseinstellung führenden Belichtungszeiten nur frische Präparate in Anwendung kamen.

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Gegenwart des Sauerstoffes ist die Ursache einer weiteren interessanten Erscheinung. Spirillum volutans sammelt sich — wie die meisten Spirillen — nach einiger Zeit aerotaktisch in einer schmalen Zone in der Nähe des Deckglasrandes; dort herrscht die für diesen Organismus günstigste Sauerstoffspannung. Während nun die am Innenrand der Ansammlung (also der Deckglasmitte zu) befindlichen Spirillen gegen die Lichtwirkung „gefeit" sind, tritt am Außenrand der Ansammlung prompt die photodynamische Wirkung ein. Dasselbe Verhalten zeigen Spirillen und andere aerotaktische Organismen, die sich am Rand von Luftblasen inmitten des Präparates ansammeln.

Die verschiedenen Farbstoffe verhalten sich dabei nicht gleichartig. Am ausgeprägtesten ist die Abhängigkeit von Sauerstoff bei dem am leichtesten bleichenden Erythrosin; Eosin steht ihm nur wenig nach. Methylenblau dagegen, das viel lichtbeständiger ist, bleibt bedeutend länger wirksam. Ist die Lichtwirkung erloschen, so kann sie auch hier wieder durch Aufheben des Deckglases regeneriert werden. Die Ursachen dieser Verschiedenheit werden wir sogleich kennen lernen.

Ist es nach alledem außer Zweifel, daß der Sauerstoff für die Wirkung unbedingt erforderlich ist, so bleibt noch die Frage, in welcher Weise er in den Verlauf der Reaktion eingreift. Von vornherein sind zwei Möglichkeiten denkbar: entweder es wirken nur die infolge der Belichtung entstandenen Oxydationsprodukte giftig oder es wird direkt im Innern der Zelle eine Oxydation bewirkt, wobei dann der Farbstoff als Übertrager fungiert. Im letzteren Fall muß vorausgesetzt werden, daß der Farbstoff mit dem Zellplasma in innige Berührung kommt, also mindestens die Membran bzw. Pellicula durchdringt. Ledoux-Lebard (18) glaubte feststellen zu können, daß nur die Zersetzungsprodukte der belichteten Lösung giftig seien. Jodlbauer und Tappeiner (15, 16) widerlegten die Ansicht und

Digitized by Google

zeigten, daß bei der normalen photodynamischen Erscheinung die Farbstoffe katalytisch wirken. Das Phänomen Ledoux-Lebard (Giftigkeit vorbelichteter Lösungen) tritt nur bei solchen Farbstoffen auf, die rasch bleichen (Erythrosin, Eosin) und auch dann erst nach längerer Belichtung. (Das nur im Licht rasch oxydierende dichloranthracendisulfosaure Natrium zeigt ebenfalls diese Erscheinung.)

Daraus erklärt sich das verschiedene Verhalten der Farbstoffe in meinen Versuchen. Bei den leicht bleichenden wird ein (vermutlich recht großer) Teil des Sauerstoffes zur Oxydation des Farbstoffes verbraucht und ein anderer (kleinerer) Teil wird dem Organismus zugeführt. Je leichter der Farbstoff oxydierbar ist, desto größere Mengen Sauerstoff wird er selbst verbrauchen — desto eher wird auch bei Sauerstoffmangel die Wirkung auf den Organismus aufhören müssen. Tatsächlich läßt sich beobachten, daß nicht mehr photodynamisch wirksame Lösungen von Erythrosin und Eosin im intensiven Licht des Spiegelkondensors noch langsam ausbleichen. Nun verstehen wir auch, warum Methylenblau, das selbst kaum ausbleicht, demnach praktisch keinen Sauerstoff verbraucht, selbst noch nach längerer Zeit (also bei größerem Sauerstoffmangel) noch intensive photodynamische Wirksamkeit entfaltet. (Dazu kommt noch, daß Methylenblau leichter vital in die Zelle aufgenommen wird als die anderen Farben.)

Daß trotz der intensiven Bleichung der Farbstoffe nicht die gebildete Säure an der Bewegungseinstellung bzw. Tötung schuld ist, geht auch aus dem geschilderten Verhalten hervor: der gebleichte Bezirk im Präparat mußte nämlich dann auch nach Vorschalten des Farbfilters wenigstens in den ersten Sekunden (wenn die gebildete Säure noch nicht in die Umgebung diffundiert ist) toxisch wirken. Das ist niemals der Fall. Es bleibt demnach nur anzunehmen, daß der Farbstoff direkte Veränderungen der Plasmatätigkeit veranlaßt. Über die Art dieser Veränderungen lassen sich natürlich nur Vermutungen aussprechen.

Einem langsamen Zerfall unterliegt alle lebende Substanz und schöpft aus ihm die Energie zu all den anderen Lebensfunktionen. Werden diese normalen Prozesse, unter denen Oxydationen eine hervorragende Rolle spielen, durch

Digitized by Google

Vermittlung des Farbstoffes so stark beschleunigt, daß nicht schnell genug Ersatz organischer Substanz geschafft werden kann oder werden ganz neue Umsetzungen eingeleitet, die zur Desorganisation führen? Vermutlich sind beide Fälle realisiert. Wir wissen, daß eine Beschleunigung des normalen Stoffwechsels — etwa durch Temperatursteigerung — zunächst eine Erregung der Lebensfunktionen nach sich zieht, bei weiterer Steigerung aber schädlich wirkt. Ein ähnliches Erregungsstadium ist aber bekanntlich bei schwacher Giftwirkung zu beobachten, und der wirkliche Nachweis einer Stimulation im Anfang der photodynamischen Wirkung, der Gicklhorn (7) und Hertel (13) in einzelnen Fällen glückte, bringt uns der Lösung dieser Frage nicht näher. — Vergegenwärtigen wir uns noch einmal das Verhalten der mit ganz kurzen Belichtungen gereizten Spirillen, an denen die rasche Erholung der Geißeltätigkeit besonders auffiel. Die Energie, die bei der Bewegung verbraucht wird, entstammt den normalen Abbauprozessen des Plasmas. Die Wirkung der Farbstoffe besteht hier in einer Verzögernng der Bewegung; es wird also offenbar den Geißeln Energie entzogen. Da liegt doch die Vermutung nahe, daß hier anormale Prozesse einsetzen, die nicht in Bewegungsenergie umgesetzt werden können. Sofort nach Aussetzen der Lichtwirkung treten aber die normalen Prozesse allein wieder in Kraft, während die anormalen Vorgänge ebenso rasch und vollständig aufhören. Für den Organismus giftige Stoffe scheinen auch innerhalb der Zelle nicht zu entstehen; deren Wirkung müßte sich bei wiederholter Belichtung infolge der Anhäufung doch bemerklich machen. Eine Summation ist aber niemals zu beobachten, wenn die einzelnen Belichtungen nicht so rasch aufeinander folgen, daß sich die normalen Prozesse nicht einstellen können. In physikalischer Ausdrucksweise würden wir die photodynamische Wirkung in diesem Fall als „Nebenschluß mit geringem Widerstand" charakterisieren können. Der Tod der Zelle ist dann einfach eine völlige Erschöpfung, und es erscheint begreiflich, daß die Bewegung noch vor dem völligen Absterben sistiert wird. — Im Hinblick auf diese Fragen mußte es von Interesse sein, ob der Sauerstoff auch bei der Wirkung auf solche Organismen erforderlich ist, die beim normalen Leben des freien Sauerstoffs offenbar nicht bedürfen. Beruhte dann der Effekt auf einer

Digitized by Google

Beschleunigung normaler Vorgänge, so müßte er auch bei Sauerstoffmangel eintreten. Daß die Farbstoffe unter Umständen auch in vitro ihre Wirksamkeit bei Sauerstoffabschluß entfalten können, ist von Jodlbauer und Tappeiner (15) ja nachgewiesen: die Edersche Reaktion (zwischen Quecksilberchlorid und Ammoniumoxalat) wird durch fluorescierende Farbstoffe bei Luftabschluß beschleunigt, bei Sauerstoffzutritt sogar gehemmt. Die Purpurbakterien (sowohl die schwefelführenden als auch die schwefelfreien) sind nun vom freien Sauerstoff teilweise ganz unabhängig und zu solchen Versuchen recht geeignet. Chromatium Okeni kann sich im mit Paraffin oder Harz verschlossenen mikroskopischen Präparat wochenlang beweglich und reaktionsfähig erhalten; Molisch (20) konnte bei marinen Chromatien sogar nach 11 Monaten noch lebhaftes Schwärmen beobachten. Chromatium Okeni brachte ich in reichlicher Menge und mit reichlich viel Kulturflüssigkeit mit einem gleich großen Tröpfchen Eosin 1:5000 zusammen, so daß die Objekte in Eosinlösung 1:10000 sich befanden. Das Präparat wurde sofort umrandet und dunkel aufbewahrt. Ein Kontrollpräparat zeigte ausgiebige photodynamische Wirkung. Nach 24 Stunden war in den dunkel aufbewahrten Präparaten keine Spur einer photodynamischen Schädigung im Fokus des Dunkelfeldkondensors nachzuweisen. Auch hier genügte das einmalige Abheben des Deckglases, um sofort die Bewegungseinstellung im intensiven Licht zu veranlassen. Ich glaube daraus schließen zu dürfen, daß die durch die von außen gebotenen Farbstoffe vermittelten Oxydationsvorgänge bei den Purpurbakterien und entsprechend in farblosen Zellen anderer Natur sind als die unter normalen Bedingungen vorherrschenden Prozesse. Ob es ganz fremdartige Vorgänge sind, die im Plasma eingeleitet werden, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, weil wir nicht wissen, ob die Purpurbakterien den Sauerstoff — obwohl sie ihn offenbar nicht nötig brauchen — etwa doch in ganz geringen Konzentrationen irgendwie verwerten können. Als ziemlich sicher kann aber gelten, daß die Bewegungsenergie von der Sauerstoffzufuhr nicht abhängig ist. Eine „Sensibilisation" der an und für sich ja lichtempfindlichen Purpurbakterien im Sinne der Sensibilisierung photographischer Schichten (die eine Beschleunigung des normalen Stoffwechsels zur Folge haben

Digitized by Google

müßte) scheint jedenfalls nicht merklich im Spiele zu sein, ist aber auch nicht auszuschließen[1]).

Recht auffällig ist die schon erwähnte größere Widerstandsfähigkeit chlorophyllführender Zellen. Bedenken wir aber, daß eben das Chlorophyll der Pflanze die oxydablen Substanzen liefert, dann erscheint diese Resistenz verständlich. Denn nun sind im Licht zwei gegensinnig verlaufende Prozesse im Spiel (Aufbau organischer Substanz mit Hilfe des Chlorophylls — Oxydation durch Vermittlung des Farbstoffes), die sich wohl gegenseitig zum Teil ausgleichen können. Erst dann, wenn (bei reichlicher Sauerstoffzufuhr) die Oxydation so rasch vor sich geht, daß der Ersatz durch die Assimilationstätigkeit nicht ausreicht, werden die Baustoffe des Plasmas selbst angegriffen, dann erst wird die Zelle geschädigt. Es wäre sonst auch nicht recht einzusehen, warum grüne Organismen bei Luftabschluß im Licht photodynamisch nicht geschädigt werden. Bei der Assimilation wird ja doch auch Sauerstoff produziert, der die Farbstoffe zu photodynamischer Wirksamkeit auf die Zelle aktivieren müßte! Ich denke, daß tatsächlich eine Oxydation eintritt, aber es kann niemals zu Schädigungen kommen, denn es wird ja quantitativ nur so viel Sauerstoff erzeugt als oxydable Substanz[2]). Ähnliche Überlegungen werden für die assimi-

---

[1]) Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß auch farblose Zellen starken Lichtintensitäten (besonders kurzwelligen Strahlen) gegenüber sehr empfindlich sind (vgl. z. B. Bie (1), Dreyer (3), Hertel (12), und daß der Lichttod dem photodynamischen Tod mitunter recht ähnlich ist. Man könnte daran denken, daß schon normalerweise in der Zelle Oxydationsprozesse nebenherlaufen, die besonders durch kurzwelliges Licht befördert werden und nur bei normalem (langsamem) Verlauf nutzbringend in den Stoffwechsel eingreifen, die aber bei Gegenwart aktiver Farbstoffe auch in dem von ihnen absorbierten Licht rapide Beschleunigung erfahren, die dann zur Erschöpfung der Zelle führt. Eine weitere Diskussion dieses Gedankenganges ist erst an Hand geeigneten Versuchsmaterials angezeigt. Bei der Präzisierung der in Frage kommenden Oxydationsprozesse dürften die von Neuberg und Galambos (21) gegebenen Hinweise sich als fruchtbar erweisen.

[2]) Diese Überlegung führt zu interessanten Schlußfolgerungen, die vielleicht experimenteller Nachprüfung zugänglich sind. Wenn die Assimilate im Licht unter dem Einfluß der Farbstoffe sofort quantitativ „im Nebenschluß" verbraucht würden, müßte sich der Organismus trotz heller Beleuchtung so verhalten wie unter normalen Verhältnissen

Digitized by Google

latorisch tätigen Farbstoffe der Diatomeen und Rhodobakterien gelten. Die von Gicklhorn (7) beobachtete größere Resistenz anthocyanhaltiger Zellen beruht dagegen vielleicht auf reiner Filterwirkung.

Die Beziehungen der Photodynamie zur Phototaxis.

Ganz neue und interessante Gesichtspunkte ergaben sich, als ich feststellen konnte, daß an sich nicht lichtempfindliche Organismen unter dem Einfluß aktiver Farbstoffe phototaktische Bewegungen ausführen können.

Spirillum volutans in Eosin 1 : 10000 wird vor der photodynamischen Wirkung geschützt durch eine 4,5 mm dicke Schicht Eosinlösung 1 : 1000. Bei der Betrachtung derartiger Präparate fiel mir auf, daß nur ganz vereinzelte Spirillen spontan den Fokus kreuzten, während die meisten dicht davor kehrt machten. Das war um so auffallender, als ein derartiges Verhalten weder in stärkeren (1 : 5000) noch in schwächeren (1 : 20000) Lösungen des Farbstoffes zu beobachten war. Ich überzeugte mich bald, daß ich es hier mit einer echten phobophototaktischen Reaktion zu tun hatte und nicht etwa mit einer durch die infolge der Bleichung im Fokus produzierten Säure verursachten chemotaktischen Schreckbewegung. Diese Reaktion tritt nur ein bei ganz bestimmtem Verhältnis der wirksamen Lichtmenge (die durch Konzentrationsänderung des Filters reguliert werden kann) zur vorhandenen Farbstoffkonzentration. Am deutlichsten ist sie in Eosin 1 : 10000 und Erythrosin 1 : 20000, in Methylenblau 1 : 100000 nur angedeutet. Spirillen in reinem Wasser geben natürlich, wovon ich mich zum Überfluß überzeugte, in keinem Fall eine derartige Reaktion. Dies überraschende Ergebnis veranlaßte mich, bei anderen Organismen nach ähnlichen Erscheinungen zu suchen.

Chromatium Okeni ist zwar bei niederen Lichtstärken sehr ausgeprägt phobophototaktisch — seit Engelmanns (5) Untersuchungen das klassische Objekt für diese Reaktionsweise — re-

---

in der Dunkelheit. Das gilt aber nur, soweit Prozesse in Frage kommen, die von der Assimilation direkt abhängig sind; die Lichtperzeption topotaktischer Organismen z. B., die ja an ganz spezielle plasmatische Strukturen (das Stigma) gebunden ist, braucht dabei nicht berührt zu werden.

Digitized by Google

agiert aber bei derartig hohen Lichtstärken nur auf Intensitätsschwankungen der ultraroten Strahlen [vgl. Buder (2)]. Bei Abwesenheit ultraroter Strahlen (die ja durch die Eisensulfatküvette fast quantitativ absorbiert werden) schwimmt Chromatium ohne jede Reaktion in den Fokus des Dunkelfeldkondensors hinein. Anders ist es, wenn sich die Chromatien in Eosinlösung 1:10000 befinden und eine 4,5 mm dicke Schicht Eosinlösung 1:1000 als Filter vorgelegt ist. Auch hier wieder Schreckreaktion an der Grenze des hellen Fokus. Im sauerstofffreien Präparat (umrandet, nach 10 Stunden beobachtet) tritt ausgiebige Schreckreaktion in größerem Umkreis ein beim plötzlichen Wegnehmen des Filters. Gleichzeitig angesetzte Präparate vom gleichen Material ohne Farbstoffzusatz geben diese Reaktion nicht. Auch bei Chromatium ist die Wirkung am auffälligsten in Eosin und Erythrosin bei den gleichen Konzentrationen, in Methylenblau kaum zu bemerken.

Ganz besonders exakt reagierte eine kleine nicht näher bestimmte Navicula-Art mit recht lebhafter Eigenbewegung; sie eignet sich vorzüglich zur Demonstration dieser Erscheinung. Als günstigste Kombination fand ich wiederum Eosin oder Erythrosin 1:10000, als Filter Eosin 1:1000 bzw. Erythrosin 1:2000 in 4,5 mm dicker Schicht. Man stellt das Präparat so ein, daß die Diatomee auf ihrer geradlinigen Bewegung in den Focus hineinfahren muß. Ist sie etwa mit $^1/_2$ bis $^2/_3$ ihrer Körperlänge darin angelangt, wobei ihre Chromatophoren schön goldig aufleuchten, so hält sie plötzlich inne und beginnt in beschleunigtem Tempo den Rückzug. Dasselbe ist zu beobachten, wenn wir eine rasch fahrende Navicula durch Spiegeldrehung von der Seite her in den Focus bringen. Durch Parallelversuche habe ich mir auch hier die Gewißheit verschafft, daß ohne Farbstoffzusatz weder im weißen noch im farbigen Licht eine derartige phobotaktische Reaktion eintrat.

Diese wenigen hier in Kürze mitgeteilten qualitativen Beobachtungen gestatten zwar noch keine weitgehenden Schlüsse, doch lassen sich immerhin schon einige allgemeine Züge erkennen, die hier wenigstens angedeutet werden sollen. Zunächst fällt auf, daß die Reaktion nur bei relativ geringen wirksamen Lichtmengen auftritt, die noch nicht merklich schädlich wirken (oder wenigstens erst nach längerer Zeit). Das zeigt uns, daß

Digitized by Google

schon bei diesen Lichtquantitäten die photodynamische Wirkung einsetzt, und daß die in der Zelle bewirkte chemische Änderung nun als Reiz aufgefaßt, „empfunden" wird, in ähnlicher Weise wie von außen gebotene chemische Reize. Die Antwort auf solche plötzlich einsetzende Änderungen besteht in der Regel in der Umkehr der Bewegungsrichtung, einer „phobotaktischen" Bewegung. Die Ausführung topotaktischer Bewegungen, wie wir sie bei vielen grünen Flagellaten und Algenschwärmern antreffen, setzt einen komplizierteren Bewegungsmechanismus und vor allem eine genaue Lokalisierung der Reizperzeption im Organismus voraus. Wir dürfen uns deshalb nicht wundern, unter dem Einfluß photodynamischer Wirkung zunächst nur phobotaktische Reaktionen entstehen zu sehen, denn die Farbstoffe werden von der Zelle, soweit sich das überhaupt feststellen läßt, am ganzen Umfange gleichmäßig aufgenommen, meist ja überhaupt nur ganz peripher angelagert [Tappeiner (28)]. Merkwürdig ist es nur, daß die Reaktion nur bei ganz bestimmten Bedingungen eintritt. Vielleicht ist das so zu erklären, daß bei geringer Reizung (schwächerer Farblösung oder dunklerem Filter) die chemische Änderung unter dem Schwellenwert bleibt, daß dagegen stärkere photodynamische Wirkung die Empfindlichkeit und wohl auch die Aktionsfähigkeit rasch herabsetzt („Nebenschlußwirkung"). Ähnliches Verhalten unter vergleichbaren Umständen kennen wir bereits bei grünen Organismen. Paramaecium bursaria, ein Infusor, das unterhalb der Pellikula zahlreiche Zoochlorellen trägt, ist gewöhnlich nicht lichtempfindlich, sammelt sich jedoch bei Sauerstoffmangel im Lichte an, während es bei Sauerstoffüberfluß starkes Licht flieht [Engelmann (6)]. Wird im mikroskopischen Präparat ein scharf begrenzter Lichtfleck erzeugt, so zeigt Paramaecium bursaria dann an der Grenze dieses Bezirkes phobotaktische Reaktion. Wirksam sind besonders die roten (vom Chlorophyll absorbierten!) Strahlen. Auch die Purpurbakterien, die bei niederen Intensitäten beim Übergang von hellen zu dunklen Gegenden zurückschrecken, zeigen bei hohen Lichtstärken das entgegengesetzte Verhalten [vgl. Buder (2)]. Wiederum ist die Reaktion am deutlichsten im Gebiet der am meisten absorbierten ultraroten Strahlen. Vielleicht werden bei diesen Organismen im allzu intensiven Licht (bzw. durch

Digitized by Google

Sauerstoffüberfluß gesteigerter Wirkung) ebenfalls die normalen Abbauprozesse so gefördert, daß der Nachschub von energieliefernder Substanz durch die Assimilationstätigkeit versagt. Ein derartiges Mißverhältnis wirkt aber als (innerer) Reiz auf den Bewegungsmechanismus und löst die Reaktion aus. Es scheint demnach nicht nur äußere Ähnlichkeit zwischen der durch Farbstoffe erregten und der natürlichen Phototaxis zu bestehen, und wir könnten schon aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß Chlorophyll und Bakteriopurpurin in der Pflanze photodynamische Wirkung entfalten. Auch auf anderen Wegen ist man zu dieser Auffassung gelangt, und Hausmann (9) konnte direkt nachweisen, daß Chlorophyll in vitro photodynamisch wirkt. (Für Bakteriopurpurin der Beweis noch nicht erbracht; dahingehende Versuche sind im Gange.) Seine spezifische, für die Zelle so wichtige Tätigkeit kann nun das Chlorophyll nur in enger Verbindung mit dem geeigneten Substrat, eben dem an sich farblosen Chloroplasten, entfalten, worauf Hausmann mit Recht nachdrücklich hinweist. Insofern muß natürlich eine Differenz zwischen der Wirkung aktiver Farbstoffe und der endogener photodynamischer Substanzen bestehen. Wir können aus den eben geschilderten Versuchen deshalb nicht etwa folgern, daß nun auch die Wirkung solcher photodynamischer Substanzen derjenigen des Chlorophylls bzw. Bakteriopurpurins analog sei[1]). Es erscheint aber durchaus nicht ausgeschlossen, daß sich irgendwelche Organismen finden lassen, die die unter dem Einfluß von außen gebotener Farbstoffe im Licht gebildeten Oxydationsprodukte im Stoffwechsel nutzbringend verwerten können[2]). Eine solche Feststellung müßte allerdings Folgerungen größerer Tragweite nach sich ziehen.

---

[1]) Dann müßten auch chlorophyllführende Zellen empfindlicher sein als farblose.

[2]) Wenn dieser — vorerst vielleicht als Utopie anmutende — Fall einträte, müßten wir bei Sauerstoffmangel bzw. schwachem Licht ebenfalls phobotaktische Reaktionen erwarten, die dann aber die Organismen wieder in das Gebiet hellerer Beleuchtung zurückführen, so wie das bei Par. bursaria und Purpurbakterien (Chromatium) der Fall ist. Daß dies unter den geschilderten Bedingungen nie eintritt, gehört zu den Indizien dafür, daß die produzierten Stoffe nicht verwertbar sind.

Digitized by Google

Die im vorstehenden wiedergegebenen Versuche sind lediglich als orientierende aufzufassen. Der experimentelle Ausbau der hier gewonnenen Erfahrungen wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassung.

1. Spirillen und andere lebhaft bewegliche Organismen verlangsamen unter dem Einfluß photodynamischer Wirkung ihre Bewegung und stellen sie schließlich noch vor dem Tod der Zelle ein. Farbstoff führende Zellen sind im allgemeinen widerstandsfähiger als farblose. Die Abhängigkeit der Wirkung von der Sauerstoffkonzentration ist mit der beschriebenen Methodik leicht zu demonstrieren.

2. Nach genügend kurzer Lichtwirkung ist (fast) völlige Erholung möglich. Eine Summierung nur vorübergehend wirkender Belichtungen ist nicht zu verzeichnen.

3. Der photodynamische Tod ist aller Wahrscheinlichkeit nach als reine Erschöpfung (nicht als Vergiftung) aufzufassen.

4. An sich nicht lichtempfindliche Organismen können unter dem Einfluß photodynamischer Stoffe phobophototaktische Bewegungen ausführen.

5. Zwischen der Auslösung phobotaktischer Bewegungen durch aktive Farbstoffe und durch endogene biologische Sensibilisatoren bestehen vielleicht funktionell engere Beziehungen. Die im einzelnen hervorgerufenen chemischen Prozesse sind aber nicht analog.

Angeführte Literatur.

1) Bie, V., Untersuchungen über die bakterientötende Wirkung der verschiedenen Abteilungen des Spektrums. Mittlg. a. Finsens Lichtinstitut 1900, H. 1, S. 40 bis 77.

2) Buder, J., Zur Kenntnis des Thiospirillum jenense und seiner Reaktionen auf Lichtreize. Jahrb. f. wissensch. Botan. 56, 529 bis 584, 1915.

3) Dreyer, G., Untersuchungen über die Einwirkung des Lichtes auf Infusorien. Mittlg. a. Finsens Lichtinstitut 1904, H. 7, 98 bis 131.

4) Derselbe, Sensibilisierung von Mikroorganismen und tierischen Geweben. Mittlg. a. Finsens Lichtinstitut 1904, H. 7, 132 bis 150.

5) Engelmann, Th. W., Bacterium photometricum. Arch. f. d. ges. Physiol. 30, 95ff., 1883.

Digitized by Google

6) Derselbe, Über Licht- und Farbenperzeption niederster Organismen. Arch. f. d. ges. Physiol. **29**, 387 ff., 1882.

7) Gicklhorn, J., Über den Einfluß photodynamisch wirksamer Farbstofflösungen auf pflanzliche Zellen und Gewebe. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. Wien, mathem.-physikal. Klasse, I. Abt. **123**, 1221 bis 1276, 1914.

8) Gros, O., Über die Lichtempfindlichkeit des Fluoresceins, seiner substituierten Derivate sowie der Leukobasen derselben. Zeitschr. f. physikal. Chem. **37**, 157 bis 192, 1901.

9) Hausmann, W., Die photodynamische Wirkung des Chlorophylls und ihre Beziehung zur photosynthetischen Assimilation der Pflanzen. Jahrb. f. wissensch. Botan. **46**, 599 bis 623, 1909.

10) Heffter, A., Über die bei der Oxydation des Eosins entstehenden Produkte. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **38**, 3633/34, 1905.

11) Heimstädt, O., Apparate und Arbeitsmethoden der Ultramikroskopie und Dunkelfeldbeleuchtung, Stuttgart **1915**.

12) Hertel, E., Die Beeinflussung des Organismus durch Licht, speziell durch die chemisch wirksamen Strahlen. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 1 bis 43, 1904.

13) Derselbe, Über physiologische Wirkung von Strahlen verschiedener Wellenlänge. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **5**, 95 bis 122, 1905.

14) Huber, H., Weitere Versuche mit photodynamischen sensibilisierenden Farbstoffen (Eosin, Erythrosin). Prüfung der Wirkung des Tageslichtes auf Lebensfähigkeit und Virulenz von Bakterien, auf Toxine, Antitoxine und das Labferment. Arch. f. Hygiene **54**, 53 bis 88, 1905.

15) Jodlbauer und Tappeiner, Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme. Arch. f. klin. Med. **80**, 427 bis 487, 1904.

16) Dieselben, Die Beteiligung des Sauerstoffes bei der Wirkung der fluorescierenden Stoffe. Arch. f. klin. Med. **82**, 520 bis 546, 1905.

17) Dieselben, Wirkung der fluorescierenden Stoffe auf Spalt- und Fadenpilze. Arch. f. klin. Med. **84**, 529 bis 540, 1905.

18) Ledoux-Lebard, Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine. Ann. de l'Institut Pasteur **16**, 382, 1902.

19) Mettler, E., Experimentelles über die bakterizide Wirkung des Lichtes auf mit Eosin, Erythrosin und Fluorescein gefärbte Nährböden. Arch. f. Hygiene **58**, 79 bis 127, 1905.

20) Molisch, H., Die Purpurbakterien nach neuen Untersuchungen. Jena **1907**.

21) Neuberg, C. und A. Galambos, Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. I. Über die Art der Beziehungen zwischen der Wirkung mineralischer Katalysatoren und fluorescierender Farbstoffe. Diese Zeitschr. **61**, 315 bis 331, 1914.

22) Prát, S., Einige Bemerkungen über Paramaecium bursaria und die photodynamische Einwirkung der fluorescierenden Stoffe. Biologické Listy **6**, 163 bis 175, 1918. (Mir nur im Ref. zugänglich: Centralbl. f. Biochem. und Biophys. **20**, 94, 1919.

Digitized by Google

23) Raab, O., Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Paramaecium. Zeitschr. f. Biol. **39**, 524 bis 546, 1900.

24) Reitz, A., Untersuchungen mit photodynamischen Stoffen (photobiologischen Sensibilisatoren). Centralbl. f. Bakt. Abteilg. I. Orig. **45**, 270, 374, 451, 1907.

25) Siedentopf, H., Paraboloidkondensor, eine neue Methode für Dunkelfeldbeleuchtung zur Sichtbarmachung und zur Momentmikrophotographie lebender Bakterien usw. (insbesondere auch für Spirochaete pallida) Zeitschr. f. wissensch. Mikroskop. **24**, 104 bis 108, 1907.

26) Derselbe, Über einen neuen Fortschritt der Ultramikroskopie. Ber. d. Deutsch. physikal. Ges. **12**, 1 bis 42, 1910.

27) Tappeiner, H. v., Über die Wirkung fluorescierender Stoffe (nach Untersuchungen von O. Raab, O. Danielsohn und R. Jakobsen). Münch. med. Wochenschr. **1907**, 1810/11.

28) Derselbe, Untersuchungen über den Angriffsort der photodynamischen Stoffe bei Paramaecien. Diese Zeitschr. **12**, 290, 1908.

Digitized by Google

Die „physikalische Theorie" der pharmakologischen Wirkungen.

Bemerkungen zu J. Traubes Abhandlung[1]).

Von

Wolfgang Heubner.

(Pharmakologisches Institut zu Göttingen.)

(Eingegangen am 13. November 1919.)

Seit jeher schien es mir — aus angeborener Anlage, wie unter dem Einfluß meines Lehrers Schmiedeberg —, daß gedruckte Diskussionen über Lehrmeinungen, über sogenannte „Theorien", von recht beschränktem Werte sind. Leider ist diese Auffassung wenig verbreitet. Im Gegenteil lehrt uns die Beobachtung, daß solche Lehrmeinungen von sehr einschneidendem Einfluß auf das Denken ganzer Generationen werden können, und damit wirken sie ganz bestimmt auch in irgendeiner Weise auf das Handeln ein. Darum ist es doch vielleicht nicht ganz fruchtlos, das Abirren des Denkens auf allzu einseitige Bahnen zu bekämpfen.

Nach meiner Ansicht ist in der biologischen Wissenschaft jeder Versuch, einen größeren Komplex von Erscheinungen nach einem Prinzip gedanklich zu fassen, von vornherein dazu verurteilt, sich im Irrtum zu verstricken. Denn die lebendige Natur ist das extremste Gegenteil von Einseitigkeit; überdies hat die bisherige Erfahrung stets die Erfolglosigkeit solcher Versuche dargetan. Ich fürchte, nicht anders wird es dem Versuch von Traube gehen, für die meisten und wichtigsten pharmakologischen Wirkungen eine „physikalische Theorie" zu geben.

Freilich liegt in diesem Worte weit mehr Einseitigkeit, als Traube selbst anerkennen will. Zunächst beschränkt er seine Meinung, daß

[1]) Diese Zeitschr. 98, 177, 1919.

Digitized by Google

nämlich für die Wirkung lediglich physikalische Eigenschaften und Vorgänge in Betracht kämen, auf diejenigen Arzneimittel, die „in kleinen Mengen wirken und deren chemische Konstitution nicht gerade für eine leichte Umsetzung spricht" oder „die sich durch eine unter den Lebensbedingungen der Organismen erhebliche chemische Indifferenz auszeichnen" (zahlreiche Narkotica, Desinfizienzien, Excitanzien, Alkaloide usw.). Zweitens läßt er die Frage offen, „wie weit in letzter Linie die Eigenschaften, die wir physikalische nennen, Kohäsion usw., etwa auf chemische Kräfte (Sekundärvalenzen) zurückführbar sind". Auch „soll gar nicht geleugnet werden, und ist sogar wahrscheinlich, daß die physikalischen Kräfte, die sich hier (bei Adsorptionsvorgängen) geltend machen, in letzter Linie auch chemischen Ursprungs sind".

Traube berührt sich hier mit dem Ergebnis von Michaelis und Rona[1]), daß viele typische Fälle von „Adsorption" auf chemische Affinitäten zurückzuführen seien. Aber auch die von ihm als „physikalische Eigenschaft" bezeichnete „Löslichkeit" ist doch ganz gewiß in einer Reihe von Fällen auch chemisch, d. h. es verteilen sich nicht nur die gelösten Moleküle zwischen den Molekülen des Lösungsmittels, sondern sie treten auch mit den Molekülen des Lösungsmittels zu größeren Komplexen, lockeren „Verbindungen" zusammen.

Man erkennt, daß es für die Diskussion vor allem erforderlich wäre, die Bezeichnungen „physikalisch" und „chemisch" scharf zu fassen; sonst könnte sie leicht ein Spiel mit Worten werden. Was Traube als Auffassung der „chemischen Schule" bezeichnet, mag vielleicht für manche Äußerungen Paul Ehrlichs und für weit zahlreichere seiner gläubigen Nachbeter zutreffen. Ehrlich selbst hat aber, besonders in seinen früheren Arbeiten, die Wichtigkeit physikalischer Beziehungen durchaus gewürdigt (Vergleich mit Färbung usw.). Die Pharmakologen haben niemals verkannt, daß grobchemische Umsetzungen nur für seltene Fälle resorptiver Wirkungen in Frage kommen können. Oswald Schmiedeberg[2]) schrieb schon 1883:

„Die Integrität der chemischen Zusammensetzung der Organe ist die notwendige Bedingung für die normale Beschaffenheit ihrer Funktion. Jede Störung der letzteren läßt daher auf chemische Veränderungen jener schließen. Man darf aber den Begriff ‚chemisch' in solchen Fällen nicht zu eng fassen, und nicht bloß solche Vorgänge dahin rechnen, die sich im Sinne der neueren Chemie von Atom zu Atom abspielen, sondern hat vor allen Dingen die molekularen Vorgänge

[1]) Diese Zeitschr. 97, 57, 84, 1919.

[2]) Grundriß der Arzneimittellehre S. 4.

Digitized by Google

zu berücksichtigen, wie sie uns z. B. bei der Bildung der Lösungen entgegentreten."

Was also Traube heute als rein physikalisch bezeichnet, rechnete Schmiedeberg damals zu den chemischen Erscheinungen. Heute ordnet er mit vielen anderen den Lösungsvorgang wie die dazu in Analogie gesetzten pharmakologischen Wirkungen dem Gebiet der physikalischen Chemie ein, in der richtigen Erkenntnis, daß es eben Kräfte und Beziehungen gibt, die weder streng physikalisch noch streng chemisch, sondern höchstens beides sind. Wie überall in der Naturwissenschaft versagen auch hier im Grenzgebiet die Ausdrücke, die für weiter auseinanderliegende Erscheinungen geschaffen wurden. Es ist seltsam, daß Traube als bekannter Vertreter der Disziplin „physikalische Chemie" in seinen Erörterungen über Arzneiwirkungen so gern die zweite Hälfte dieses Titels vergißt. Es kommt ihm nicht darauf an, je nach dem Zusammenhang die Adsorptionsverhältnisse als „rein physikalische" zu bezeichnen[1]). Ja er leugnet geradezu eine bereits existierende physikalische Chemie durch den Satz: „Sind auch in letzter Linie die physikalischen und chemischen Kräfte keineswegs wesensverschieden, so müssen doch einstweilen die Unterschiede aufrechterhalten werden."

Dies wird freilich verständlich, sobald man seine Bemühungen psychologisch würdigt, dem von ihm aufgestellten Begriff des „Haftdruckes" eine überragende Bedeutung in der Reihe der „physikalischen Eigenschaften" zu geben. Ich will über diesen Begriff nicht streiten, da ich persönlich keine klare Vorstellung über seine Notwendigkeit, seine Abgrenzung und seinen charakteristischen Inhalt gewinnen kann. Ich setze jedoch voraus, daß Traube eine Kraft damit bezeichnen will, die sicher von chemischen Affinitäten zu unterscheiden ist; ich glaube das tun zu dürfen, da er ausdrücklich einen früher von mir geschriebenen Satz anführt, in dem ich die Haftdrucktheorie als ein Beispiel erwähnt habe, wo pharmakologische Wirkungen nur auf physikalische Eigenschaften zurückgeführt werden.

Unabhängig von der formellen Frage, wie weit man von physikalischen, wie weit von physikalisch-chemischen Vorgängen zu sprechen habe, möchte ich nur von neuem untersuchen, ob die Abweisung aller chemischen Vorgänge bei pharmakologischen Wirkungen in dem Umfange berechtigt ist,

[1]) A. a. O. S. 195.

Digitized by Google

wie Traube wahr haben möchte. Dabei meine ich unter „chemischen“ Vorgängen ganz streng nur solche, bei denen neue chemische Verbindungen mit charakteristischen neuen Eigenschaften entstehen; aber natürlich gehören dazu auch lockere Molekülverbindungen, die nicht immer technisch zu fassen sind, deren Existenz man dann nur erschließen oder vermuten kann.

In erster Linie möchte ich anknüpfen an Traubes Besprechung der Versuche, an denen ich selbst beteiligt war. Die von uns aus den Versuchen Ishizakas gezogene Schlußfolgerung über die Bedeutung der chemischen Natur der untersuchten Terpenderivate sucht Traube zu entkräften, indem er auf die gewiß wichtige und interessante Feststellung von Devaux hinweist, daß gelöste feste Stoffe in der Oberflächenschicht sich anders verhalten als flüssige. Wenig befriedigend ist aber diese Erklärung gegenüber der Tatsache, daß das feste Keton Campher in der hämolytischen Grenzkonzentration eine Oberflächenspannungserniedrigung bewirkt, die nur wenig von dem Durchschnitt bei allen flüssigen Ketonen abweicht, jedenfalls nicht mehr als bei dem ebenfalls flüssigen Keton Carvon, daß aber die beiden festen Alkohole Borneol und Menthol eine übereinstimmende und zweimal größere Abweichung von jener Mittelzahl aufweisen. Ich finde demnach, daß die chemische Eigentümlichkeit der Stoffe noch immer hervortritt. Für das Thymol endlich, das noch stärker aus der Reihe fällt und das Traube als „konstitutiv durchaus anders zusammengesetzt“ ansieht, sucht er eine Erklärung in seiner „vermutlich weit größeren Löslichkeit in den roten Blutkörperchen“. Thymol unterscheidet sich vom Menthenon nur durch ein Minus zweier Wasserstoffatome — wodurch freilich der Benzolkern entsteht —, ist ihm aber im übrigen konstitutiv völlig gleich; es ist im Wasser fast 3mal weniger löslich, ist stärker capillaraktiv, wirkt aber hämolytisch bereits bei viel geringerer Oberflächenspannungserniedrigung. Ist gegenüber diesem Tatsachenkomplex die Deutung Traubes für diesen ihm unbequemen Fall befriedigend? Muß man nicht fragen, warum sich das schwer wasserlösliche Thymol gerade in den Blutkörperchen leichter lösen soll? Ist es nicht befriedigender, an die weitere bekannte Tatsache anzuknüpfen,

Digitized by Google

daß die Phenole zu komplexen Molekularverbindungen besonderer Art neigen, und aus dieser chemischen Verschiedenheit gegenüber den Terpenderivaten den Unterschied der Zellwirkung abzuleiten?

Auch gegenüber den Befunden Schwalbs am Froschherzen sucht sich Traube mit der Bemerkung zu helfen, daß „die Beziehungen zur Oberflächenaktivität verdeckt werden müssen, wenn die Löslichkeiten der in Betracht kommenden Stoffe in den Gewebssäften wesentlich andere sind".

Von den Ergebnissen Schwalbs seien als besonders wichtig angeführt: Dihydrocarvon, Tetrahydrocarvon und Menthenon wirkten bei mehrfachen Prüfungen am isolierten Froschherzen so übereinstimmend, als es überhaupt an diesem Objekt feststellbar ist; es war also gleiche Konzentration gleichwertig, nicht gleiche Capillaraktivität wie an Paramäcien und Blutkörperchen, obwohl Löslichkeit und Capillaraktivität dieser drei Stoffe große Abweichungen zeigen. Dagegen wirkte Menthon deutlich verschieden, obwohl seine physikalischen Eigenschaften innerhalb des Bereichs der drei anderen Substanzen liegen. Diese Beobachtungen (neben anderen ähnlichen) lassen sich schwer auf eine einfache Formel bringen — auch kaum durch die erwähnte Bemerkung Traubes. Sie zeigen aber vor allem einen Unterschied gegenüber den Ergebnissen, die an einzelnen Zellen erhalten wurden. Dabei ist natürlich die biologische Verschiedenheit der Versuche zu beachten, da die am Froschherzen beobachteten Wirkungen sofort eintreten und rasch reversibel waren, während sonst Zelltod beobachtet wurde.

Trotzdem ist die Feststellung wichtig, daß bei verhältnismäßig einfachen Versuchsbedingungen und -objekten bereits keine Parallelität der quantitativen Beziehungen unter einigen wenigen, nahe verwandten Substanzen mehr festzustellen war.

Dies ist die eigentliche Bedeutung dieser Versuche, daß man für die Wirkungen gleicher Substanzen an zwei verschiedenen Objekten bereits zwei verschiedene Erklärungsprinzipien braucht. Ich betrachte das als eine Warnung vor allzu starker Schematisierung, wie sie Traube immer wieder von neuem durchzuführen sucht. Ob in dem speziellen Fall der Menthonwirkung am Froschherzen gerade chemische Umsetzungen eine Rolle spielen, ist mir nebensächlich. Doch soll man nach meiner Ansicht bei einer komplizierten Sachlage deren Möglichkeit, mindestens neben physikalisch-chemischen Vorgängen, nicht ohne gute Gründe ganz aus den Augen verlieren.

In den Vergleichsversuchen Schwalbs und Ishizakas

Digitized by Google

ist auch noch das eine bemerkenswert und vielleicht geradezu typisch: wo es sich um freischwimmende Einzelzellen in den Giftlösungen handelte, trat — nicht durchgängig (vgl. oben) — aber doch in gewissem Umfange die quantitative Bedeutung der Oberflächenaktivität hervor: an der Oberfläche jeder Zelle sammelte sich das Gift ebenso, wie an anderen Grenzflächen der Giftlösung an. Wo aber ein komplizierteres Gewebe in Frage kam, in dem die giftempfindlichsten Elemente nicht frei mit der Giftlösung in Berührung traten, sondern zwischen anderen lebendigen Elementen eingebettet blieben, war diese Gesetzmäßigkeit verschwunden. Mich bestimmt dies zur Vorsicht bei Übertragung von Desinfektionsversuchen u. dgl. auf höhere Organismen.

Einen weiteren stark angreifbaren Punkt der Ausführungen von Traube erblicke ich darin, daß er die Alkaloide prinzipiell zu den chemisch weniger reaktionsfähigen Stoffen rechnet; das kann man doch nur mit starken Einschränkungen gelten lassen. Nicht nur Änderungen des Dispersitätsgrades, wie sie Traube beschrieb, sondern tiefgreifende Zerstörungen der Moleküle mit Aufhebung oder Abänderung der Wirksamkeit traten bei gewöhnlicher Temperatur in sorglos aufbewahrten Lösungen doch gar zu leicht auf. Das ist natürlich kein Argument für eine chemische Reaktion im Augenblick der Wirkung, aber erst recht keines dagegen.

Von vielen wirksamen Stoffen ist uns ja genau bekannt, daß sie auch im Organismus chemisch verändert werden. Also mit irgendwelchem Zellprotoplasma treten sie sicher in echte chemische Reaktion. Das brauchen gewiß nicht immer diejenigen Organelemente zu sein, an denen die Wirkung am auffälligsten ist. Aber wer will den Umfang solcher stofflichen Umsetzungen von Zellart zu Zellart genau abgrenzen, und wer will heute schon ermessen, wie weit solche abnormen Stoffwechselprozesse jeweils die Zellfunktion beeinflussen?

Überdies gibt es Argumente für chemische Vorgänge bei gewissen pharmakologischen Wirkungen, z. B. die Fälle, wo qualitative oder sehr große quantitative Differenzen der Wirksamkeit bei zwei optischen Antipoden vorhanden sind (z. B. d- und l-Suprarenin, d- und l-Hyoscyamin usw.). Solche enantiotrope Verbindungen stimmen bekanntlich in allen ihren

Digitized by Google

physikalischen Eigenschaften außer der Drehungsrichtung für das polarisierte Licht vollkommen überein; sie unterscheiden sich aber in ihrer Fähigkeit, mit anderen optisch aktiven Stoffen Verbindungen zu geben; auch sind die dabei entstehenden Reaktionsprodukte in ihren Eigenschaften verschieden. Man muß also eine solche Verschiedenheit der Reaktion als Ursache der verschiedenen Wirkung ansehen und darf sehr versucht sein, daraus auf nahe Beziehungen zwischen dieser Reaktion und der Wirkung zu schließen. Natürlich könnten beide auch räumlich und zeitlich auseinanderfallen, aber die Analogie zu den Geschmacksdifferenzen enantiotroper Stoffe legt doch einen direkten Zusammenhang näher.

Wie will Traube weiterhin ohne chemische Beziehungen den ganzen Tatsachenkomplex erklären, den die „cyklischen Seitenkettenamine" liefern[1])? Herrn Windaus verdanke ich die Angabe, daß z. B. das von ihm dargestellte Imidazylmethylamin[2]) 100-, wenn nicht 1000 mal weniger wirksam ist als das Äthylderivat (Histamin), und kaum anders verhält sich das entsprechende Isobutylamin[3]). Welche physikalischen Eigenschaften könnten wohl in solchen homologen Reihen ähnliche enorme Sprünge aufweisen?

Ich meine also, es ist gut, in der Annahme allgemeingültiger Gesetzmäßigkeiten für pharmakologische Wirkungen vorsichtig zu sein.

Traubes Verdienste um die Bereicherung des Tatsachenmaterials durchaus in Ehren! Daß es im wesentlichen nur Argumente an die Hand gibt, um quantitative Wirkungsunterschiede naheverwandter Stoffe zu verstehen, weniger qualitativ das Wesen der Wirkung selbst, sei hier nur gestreift[4]). Auch übergehe ich viele weitere Einzelheiten, die mir als schwache Punkte in seinen Vorstellungen erscheinen,

[1]) Vgl. S. Loewe, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **6**, 335, 1918; **9**, 424, 1919. — A. Windaus, ebenda 433.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **44**, 1721, 1911. — Vgl. auch Pyman, Journ. chem soc. London **99**, 1386, 1911.

[3]) A. Windaus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**, 435, 1919. — Siegmund Fränkel, Arzneimittelsynthese, 4. Aufl., Julius Springer, Berlin, 1919, 436.

[4]) Vgl. Ishizaka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 210, 1914.

Digitized by Google

weil ihre Besprechung viel Zeit und Raum erfordern würde. Ich glaube, daß das Gesagte manchem Leser als Mahnung genügen dürfte, das „physikalische“ Dogma Traubes für ebenso irrig zu halten, wie es auf der anderen Seite gegenüber Anschauungen am Platze ist, die etwa alle Wirkungen im Sinne der „Seitenkettentheorie“ betrachten wollen. Von den Wirkungen der Nitrite, des Kohlenoxyds, der Blausäure an, denen gut bekannte chemische Reaktionen zugrunde liegen, bis zu denen von Paraffinsolen, wo chemische Umsetzungen am bestimmtesten auszuschließen sind, liegt ein weites Gebiet, auf dem sich wohl alle denkbaren Formen physikalischer, physikalisch-chemischer und chemischer Beziehungen und viele ihrer Kombinationen realisiert finden dürften. Die Frage ist vor allem erst für jeden Einzelfall einer pharmakologischen Wirkung zu stellen, welche dieser Formen an ihr beteiligt sind. Solange diese Fragen nur spärlich und unvollkommen zu beantworten sind, müssen Lehrmeinungen in solcher Formulierung, wie sie Traube gibt, als durchaus vorzeitig betrachtet werden. Sie können sonst leicht dazu führen, die wahre Erkenntnis von ihrem Ziel abzudrängen, statt sie zu fördern.

Darum ist es auch durchaus abzulehnen, daß die Schaffung eines Lehrbuches der Pharmakologie und Toxikologie „auf physikalischer Grundlage“ erstrebenswert wäre. Traube hat gewiß recht mit der Andeutung, daß diese und jene Anschauung, die auch, neben anderen, in dem Buche von Siegmund Fränkel über Arzneimittelsynthese wiedergegeben ist, überwundener Standpunkt sein dürfte. Aber ein Fehler wird nicht dadurch verbessert, daß man von einer Einseitigkeit in die entgegengesetzte verfällt. Gott bewahre uns davor, daß man Tierversuche über Arzneiwirkungen durch stalagmometrische Messungen ersetze, wie Traube doch allen Ernstes vorschlägt! Der eingangs erwähnte Einfluß irriger Lehrmeinungen auf das praktische Handeln liegt offensichtlich in bedrohlichster Nähe. Darum sei nochmals mit aller Schärfe betont: Ein lebendiger Organismus ist ganz gewiß kein Reagensglas, aber noch viel weniger ein Stalagmometer!

Digitized by Google

Neues zur Methodik des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit.[1])

Von

Joh. Feigl.

(Aus dem chem. Labor. des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(Eingegangen am 10. November 1919.)

Es muß als Tatsache gelten, daß die Methoden des Reststickstoffgebietes selbst angesichts neuer und neuster Bemühungen führender Methodologen und Kritiker in prinzipieller und technischer Hinsicht wesentlicher Erweiterungen und Verbesserungen bedürfen. Ein belangliches Ziel kann darin erblickt werden, die Methodik so zu gestalten, daß sie in praktischer Anwendung nahezu allen oder geradezu allen Vorkommnissen mit ausreichenden Ergebnissen gerecht werde. Zweifellos ist das ein hochgespanntes Ziel. Doch ist festzuhalten, daß das Interesse an der Ausübung weit größer ist, als die Arbeitsstätten und Forscher, die in der Lage wären, nach den Anforderungen zu variieren, d. h. die gegebenen Fälle den passenden Arbeitszweigen unterzuordnen. Der Methodologe wie der Kritiker erblickt daher eine Aufgabe in der vergleichenden Prüfung

---

[1]) Joh. Feigl, diese Zeitschr. **94**, 84, 1919; Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1919**, VIII; Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 160 ff., 1918; diese Zeitschr. **84**, 332, 1917. Einschlägige Lit. (Feigl und Luce u. a., Bock, Greenwald, van Slyke u. a.) in den zit. Arbeiten. — O. Folin und Wu, Journ. of Biolog. Chem. **1919**, XXXVIII, 81. — O. Folin und W. Denis, Journ. of Biolog. Chem. **1916**, XXVI, 473; daselbst weitere Lit. — Über die neuen Gesichtspunkte der Frage des Kreatinins und Kreatins im Blute siehe eine folgende Mitteilung von Joh. Feigl, diese Zeitschr. **1920**.

Digitized by Google

vorgeschlagener Methoden der Isolierung und Bestimmung. Ebenso wie in der Analyse des Blutzuckers (Schumm 1916), haben Feigl und Luce (1917), sowie Feigl (1918, 1919) der Auffassung Ausdruck verleihen müssen, daß keine Methode von vornherein allen möglichen Kombinationen Sicherheit gewähren könne.

Immerhin haben sich in den neuen vergleichend-kritischen Studien (Greenwald, Bock, van Slyke, Folin und Denis, Feigl) Gesichtspunkte ergeben, die es nicht unmöglich scheinen lassen, daß man bei genügender Erfahrung schließlich dem Ideal einer Standardmethode der Enteiweißung näher kommen kann. Das ist zum Teil eine Folge davon, daß bestimmte Feststellungen möglich wurden, die den Kreis der zur Verfügung stehenden Verfahren zugunsten einer engeren Auslese einengten. Auf Einzelheiten dürfen wir in dieser Hinsicht verzichten.

Von ganz anderer, und man darf sagen, von höherer Bedeutung erscheint ein Gedankengang, der mehreren der genannten Forscher schon vorschwebte, ohne daß er praktisch feste Gestalt erlangt hätte. Es handelt sich darum, eine einzige, kritisch gesichtete Enteiweißung einem größeren Kreise blutchemischer Analysenverfahren von direkter Wichtigkeit für Diagnose und Prognose zugrunde zu legen. Diese Idee hat Folin (mit Wu) nach neuen interessanten Untersuchungen (1919) durchgeführt und als ein System der Blutanalyse in Vorschlag gebracht, das sich sehr bestechend darbietet dadurch, daß es die Vorbehandlung bzw. Extraktion der zu bestimmenden Stoffe auf einen Wurf zurückführt. Ohne hier nun auf das Für und Wider der Einzelheiten einzugehen, muß die Bedeutung dieser Ergebnisse und ihr Wert für das pathochemische Arbeitsgebiet hoch veranschlagt werden. Wir bedürfen indes naturgemäß noch der Erfahrungen über die Sondergebiete des Systems, z. B. den Vergleich zwischen der direkten Harnsäurebestimmung in selbständiger Ausführung gegenüber derselben im System.

Die Kernfrage für alle Einzelheiten steht und fällt aber mit der Kenntnis des Enteiweißungsmittels und kann unter Umständen schon von einem Punkte aus beleuchtet werden — der Isolierung des gesamten Nichtproteinstickstoffs. In diese generalisierende Aufgabe münden letzten Endes alle speziellen

Digitized by Google

ein, und von dieser aus lassen sich bis zum gewissen Grade alle übrigen beurteilen, da der Gesamt-Rest-N die Zusammenziehung der Unterfraktionen erstrebt und vollständig erreichen muß, wenn er selbst zuverlässig dargeboten werden will. Es ist also beschreibend und kritisch zu der neu vorgeschlagenen Enteiweißung bzw. Isolierung des Rest-N Stellung zu nehmen. Verf. legt auch insofern erhöhtes Interesse dieser Prüfung bei, weil er vor kurzem nahezu alle derzeit beleglichen Methoden vergleichend prüfte. Der kritische Punkt wurde dabei der Natur der Sache nach in dem Anteil des Rest-N erblickt, der als Nichtharnstoff bzw. als Aminosäure-N bezeichnet wird. Letzterer ist auch noch in seinen verschiedenen Stufen, der Auflösung des komplexen Begriffes vielgestalt.

Die Detailvorschriften Folins werden hier nicht aufgeführt, da die im Mai 1919 publizierte Methodik in die Centralblätter Eingang finden dürfte[1]). Folin und Wu schrieben, daß die Enteiweißung die restlose Wiedergewinnung von 20,0 mg zugesetzter Harnsäure gewährleiste und daß sie auch 10,0 mg Kreatinin sicherstelle. Aminosäuren sind bisher nicht geprüft. Besondere Züge ihres Wesens liegen darin, daß sie 1. wenig Fällungsmittel verbraucht, um volle Wirkung zu erzeugen, z. B. bei gleicher Leistung weniger als 1,0 g Wolframsäure gegenüber 10,0 g Trichloressigsäure, daß sie 2. ausgezeichnete kolloidarme eiweißfreie Filtrate gibt, die 3. nahezu neutrale Reaktion zeigen, und 4. alle Eigenschaften besitzen, die einer glatten Verarbeitung und Analyse (für R.-N, $\dot{U}r$-N, Kreatinin und Kreatin, $\bar{U}r$, Zucker) die Wege ebnen. Die Anordnung der Fällung und die Natur der Reagenzien sind so genau fixiert, daß ein Unterlassen wichtiger Kunstgriffe vermeidbar scheint. Im gewissen Sinne ist die Arbeitsweise sogar modifizierbar.

Das System baut sich auf einen Verdünnungsansatz des Blutes 1,10 auf; 5,0 ccm Filtrat (0,5 ccm Blut) gehen in die R.-N-Analyse, 5,0 ccm zur $\dot{U}r$-N-Bestimmung, 10,0 ccm Filtrat zur Bestimmung von Kreatinin (präformiert), 5,0 ccm Filtrat zum Anschlusse zwecks Ermittlung des Gesamtkreatinins, 20,0 ccm zur Harnsäurebestimmung (d. h. 2,0 ccm Blut!), 2,0 ccm zur Zuckeranalyse. Über die Eignung zur Amino-N-Bestimmung nach van Slyke wird Verf. (Feigl) berichten, sie verlangt Zwischenmaßnahmen.

Die Bedeutung des einheitlichen Fällungsmittels liegt in verschiedenen Zügen. Die Gesamtreduktion steht methodisch auf gleicher Stufe

---

[1]) Nach Beendigung des Kriegszustandes dürfte die wichtige Zeitschrift, in der auch diese Arbeit Folins steht, überall erreichbar sein. Nach den Bestimmungen des Chem. Centralblattes wird dieses genaue Angaben enthalten.

Digitized by Google

mit der Ermittlung der N-Stoffe, die sich an der Reduktion beteiligen, wenn Cu-Verfahren gewählt werden. Die Analyse der Harnsäure erscheint in neuem Lichte. Man trifft nur die gelöste, freie, nicht die gebundene. Deren Methodik hat Benedict (1915) umrissen und auf Hydrolyse gestellt. In gewissen Blutarten fand der Autor viel „gebundenen" Ūr. Wir haben seit 1915 vielfache Versuche hinsichtlich widerspruchsvoll scheinender Uricämien angestellt (u. a. bei Gicht und Nephritis). Dabei fanden wir häufig in Fällen mit geringen Beträgen von freier Ūr solche mit hohen (unerwartet großen) Befunden für gebundene Ūr. Mehrfach haben wir diese Beobachtungen angedeutet und werden sie später genau gefaßt geben. Es ist nun von Interesse, daß die Hydrolysemethode, selbst in ihrer schonenden Gestalt, gelegentlich zweifelsfrei erweislich mehr Ūr gibt als die primäre Fällung (nach Folin und Wu). Andererseits mag nebenher bemerkt sein, daß das nephelometrische Graves-Kobersche Analysenschema zur Bestimmung der Purine häufig bei geringer Ūr (frei) relativ sehr viel andere Purine (Xanthine, Adrenin) nachweist.

Kreatinin und Kreatin fällen nach Folin und Wu in Werten, die der jüngsteu Methodik nahestehen und mit dem alten Mangel auf seiten des Kreatins aufräumen. Auch hierüber ist zu berichten.

Zur vollen Auswertung kommen die Vorteile des Systems erst dann, wenn man sich an die Detailarbeitsgänge hält. Folin hat speziell die laufende Praxis im Auge. So sind sowohl die Zuckermethode wie besonders die Abwicklung der Aufschlüsse und Bestimmungen des Ūr, ferner aber die direkte Neßlerisation des Gesamt-N — endlich die Ūr-Bestimmung ohne Kochenteiweißung recht schlanke Arbeitsvorschriften mit vergleichsweise sehr guten Ergebnissen.

Das trifft jedoch nicht den Kern der Sache. Der liegt vielmehr darin, daß eine neue Enteiweißungstechnik allgemeineren Umfanges geboten wird, die, wie gesagt, neuartige und wichtige Vorzüge enthält. Es ist also der richtige Weg, diese vergleichend zu prüfen. Verf. knüpft an seine älteren (1919 mitgeteilten) Befunde an, die alle Vorschriften durchschreiten. Verf. hat die Absicht, die Vergleichsprüfuug der Isolierung auf dieselbe Basis der Bestimmung zu versetzen, jetzt und früher durchgeführt.

Es mag hierbei erwähnt werden, daß allerhand neue Versuche mitgeteilt wurden, die in mehr oder minder unbegründeter, wahlloser Anordnung ähnliches beitragen wollen. Ohne besondere Einzelheiten, die zum Teil mit Luce (1917) schon angeschnitten wurden, zu geben, sei erwähnt, daß man nicht

Digitized by Google

umhin konnte, Unterschiede zwischen der Wertung von Fällungsmitteln im Papieradsorptionsverfahren einerseits, der in freier Lösung andererseits als möglich und exakt erweislich anzuerkennen. Das trifft für Bangs Phosphormolybdänsäure zu, die ihre Haupteignung für das Papierverfahren im Festhaften der Fällung betätigt. Auch die Rückübersetzung der ursprünglich für freie Lösungen gegebenen Vorschriften in die Bangsche Wägetechnik ist nicht einfach, jedenfalls in vielen Fällen mit denkbar größter Vorsicht wahrzunehmen. Bang selbst hat nach langem sorgfältigen Arbeiten noch zweierlei gelehrt — die Mikrouranylfällung für Zucker auch in der R.-N-Analyse zu benutzen, und dieselbe Blutprobe, stufenweise fraktioniert, auf Ur-N, dann auf Aminosäure-N zu extrahieren. Bang ist in dieser Hinsicht ein Vorläufer der Folinschen Idee, wennschon im kleineren Kreise.

Bei den Untersuchungen zur Kenntnis vorliegender Methodik von Folin und Wu handelt es sich nicht um eine der üblichen Nachprüfungen gewöhnlichen Stiles[1]). Verf. möchte ausdrücklich betonen, daß es sich um Vorschläge so weittragender und neuer Art handelt, daß schnellstens Stimmen über die Technik zu Worte kommen müssen[2]).

---

[1]) Verf. (Feigl) hat zum 1. IV. eine Übersicht über die Methodologie des R.-N-Gebietes für ein großes Handbuch abgeschlossen und in jetzt bearbeiteten Nachträgen das Folin-Wusche System auf Grund eigener Versuche geschildert. Dabei ergaben sich die beschriebenen Fragen.

[2]) Wer eine Anzahl kritischer Mitteilungen zum R.-N-Gebiet u. a. der jüngsten und allerjüngsten Zeit — auch in dieser Zeitschrift — liest, wird als Literaturkenner über zwei Bedenken nicht hinwegkommen, die den Wert der betreffenden Berichte sehr zu erschüttern vermögen. Einmal melden sich methodologische Äußerungen verschiedener Seiten so spät und unzeitgemäß zum Worte, daß sie oft schon durch neue Verbesserungen des Gedankenganges und der Vorschriften der im Referat stehenden Autoren überholt, oft geradezu damit unnötig sind. Manchmal findet sich auch eine betrübende Indifferenz und Unkorrektheit gegenüber der einschlägigen, ja geradezu gegenüber der den Gegenstand bildenden Literatur. Angaben, die van Slyke, Greenwald, Feigl u. a. schon vor 4 und 6 Jahren, scharf gefaßt, auf gute Unterlagen gestellt machten, werden ohne Eingehen auf eben diese in recht wenig gleichartigen Arbeiten wiederholt. Dabei ereignet sich auch, daß Werte nach „unbekannter" Methode (Wolf!), die in gleichzeitigen oder älteren Stu-

Digitized by Google

Arbeiten von van Slyke, Greenwald, Bang, Feigl, von Folin (mit Denis und Wu) haben dargetan, daß die Alkoholverfahren verschiedener Gestalt und weitere ausscheiden müssen, daß der Kreis wirklich zutreffender Isolierungen sich immer mehr verengerte. Unter diesen stehen m-Phosphorsäure (Folin 1916) und Trichloressigsäure (Greenwald 1915) obenan, über die Verf. 1915 bis 1919 im Vergleich zu anderen berichtete. Letztere ist belastet mit der „Nachklärung", die besser nicht umgangen wird (Greenwald).

Folin und Wu haben Vergleichsanalysen an Hühnerblut und Menschenblut vorgelegt, die durchweg niedere Werte für Wo-Säure ergaben. Es handelt sich um je 5 Parallelanalysen, die absoluten Befunde (nach der Trichloressigsäurefällung) für Gesamt-R.-N, betragen von 32,0 bis 65,0 mg für 100 ccm Blut. Bei Hühnerblut erscheinen die Abstände geringer als bei Menschenblut (dort z. B. 66:54; 48:42 u. a.).

Diese Belege, die nur einführend sind — die amerikanischen Forscher pflegen in den mehr beschreibenden (pathologisch-klinischen) Organen anschließend an ihre Methoden Ergebnisse zu bringen, die aber für unseren Anlaß noch ausstehen —, genügen kaum zur Kenntnis der verwickelten Probleme. Das tun sie um so weniger, weil einer neuen Technik das Wort geredet und ihr Wert belegt werden soll.

Da an der Stichhaltigkeit der Trichloressigsäure heute kaum mehr gezweifelt werden kann, und ihr einziger kritischer Punkt die adsorbierende Nachklärung (Adsorption von Kreatinin usw., Greenwald, Folin; wie von Diaminosäuren usw.) zu bleiben scheint, muß eine Brücke gefunden werden. Das ist nicht von vornherein leicht, da Folin und Wu die günstige Lage der Wo-Fällung in der Frage von Kreatinin und Harnsäure darlegen, die ihrerseits anderen Techniken ein Stein des Anstoßes wird. Auch die bloße Analyse des R.-N allein führt kaum zum Ziele. Feigl konzentrierte sich (1919) auf den Nicht-Ur-N.

Wir bringen also einmal ergiebigeres Material, das über

---

dien charakterisiert wurde, mit solchen nach „bekannten" verglichen wurden. Jedenfalls eine Verzettelung und Vergröberung aller wichtigen Standpunkte und Aufgaben!

Digitized by Google

größere Bereiche absoluter R.-N-Zahlen läuft. Des weiteren soll es enthalten solche Azotämien, die im Gesamt-R.-N wechselnde Strukturen zeigen, um die Abweichungen zu lokalisieren. Analytische Angaben hierüber sind auf die neuesten Vorschriften über α-Aminosäure-N (Bock 1917), über Harnsäure (Folin-Wu 1919), Kreatinin und Kreatin (Greenwald, Denis 1918 und Folin-Wu 1919) zu basieren. Die Bestimmung des Ur-N selbst ist kritisch zu beleuchten. Folin und Wu geben als sicher an — was sich mit Feigls Befunden deckt —, daß der chemische Aufschluß höhere Zahlen gibt als die Fermenthydrolyse, die u. U. bis an 1,0 mg heranreichen. Also ist zu ersehen, wie die Kritik sich in einem Kreise dreht, der durch die Gasometrie des Ur einerseits, durch den Übergang auf das System Bang andererseits nicht zu bereichern noch zu festigen ist. Demnach wird man — ohne die Kritik von untenher gering zu werten, mit großen Ausschlägen zu arbeiten haben.

Erwähnt sei übrigens, daß strenge Befolgung der Benedictschen Vorschriften zur Analyse der Ur (1915), mit 20,0 ccm Blut ausgeführt, in den vielen Analysen des Verf. noch später Kritik (von Folin-Wu) genügend stichhalten, daß die älteren Kreatininwerte trotz der Neuorientierung der Frage (Feigl) erhärtet sind. Aber es fällt die absolute Bedeutung für Kreatin, ebenso ist nach wertvollen Studien Abderhaldens (1913) in der Aminosäuremethodik das Eindampfen nicht einfach zu beurteilen. Mir sind dabei Verluste als zweifellos möglich erschienen.

Zunächst werden Vergleichsuntersuchungen an 84 Fällen von Gesamt-R.-N im Vollblut der Betrachtung unterlegt [Tabelle I[1])[2])].

Ausnahmslos fallen die Zahlen der Wolframsäurefällung (Wo.-Reagens) niedriger aus als die mit Trichloressigsäure (T.-Säure) erzielten Werte. Die Zahlen sind Mittel aus solchen Doppelbestimmungen, die untereinander genau stimmen mußten,

---

[1]) Bei solchen rein methodischen Versuchen scheint zunächst die Herkunft der Blutarten und ihre sonstige pathologische Vorgeschichte gleichgültig zu sein. Im übrigen verweist Verf. auf seine einschlägigen Arbeiten (s. o.). Ganz überflüssig ist dagegen, daß kürzlich in einer Zeitschrift ein Autor, der schematisch-analytische Befunde geben will, die Benennung der Proben mit Namen von Patienten vollzieht.

[2]) Wolframsäuremethode (Folin-Wu 1919) als Wo.-Säure, und Trichloressigsäuremethode (Greenwald 1918) als T.-Säure.

Digitized by Google

Tabelle I.

Analytische Vergleiche zwischen R.-N-Werten (verschiedenster Höhe und Strukturen) nach der Trichloressigsäuremethode (T.-Säure) Greenwalds (1915 bis 1918) gegenüber dem Wolframsäureverfahren (Wo.-Säure) Folins und Wus (1919).

Milligramm R.-N in 100 ccm Blut. (Verarbeitung: direkte Neßlerisation [Folin und Wu 1919]). 84 Fälle.

T.-Säure	Wo.-Säure	T.-Säure	Wo.-Säure	T.-Säure	Wo.-Säure
18,5	17,5	63,0	52,5	160,0	152,2
20,2	18,0	65,0	58,0	168,0	128,0
22,5	22,0	68,0	61,0	168,2	132,0
22,8	22,0	68,5	52,2	170,0	120,0
23,0	21,5	69,0	60,0	172,5	110,0
24,0	20,8	70,0	68,0	174,2	162,0
25,2	22,2	72,0	70,6	176,0	160,0
25,5	20,5	75,0	62,0	180,5	165,0
26,0	24,0	80,2	64,0	182,0	140,0
27,0	24,0	81,5	75,5	196,0	160,0
28,5	24,5	82,0	76,0	193,0	186,0
29,0	25,0	85,5	66,0	200,0	145,0
30,0	27,2	87,0	68,2	210,0	190,0
32,0	30,0	88,5	78,0	215,2	160,0
33,0	30,0	90,0	87,0	220,0	202,0
33,0	28,0	92,0	87,5	245,0	230,0
33,2	29,0	94,0	84,0	250,2	175,0
35,0	30,0	102,0	92,0	270,0	240,0
37,2	30,0	107,0	78,0	275,0	220,0
40,7	35,0	112,0	86,5	282,0	233,0
45,2	38,0	120,0	100,0	290,0	220,0
46,2	40,0	125,0	118,0	296,2	280,0
50,0	45,0	130,0	100,5	310,0	220,0
50,2	41,0	132,0	94,2	325,0	308,0
52,0	46,2	135,0	127,0	330,0	260,0
55,4	50,0	137,5	130,0	366,0	285,0
58,0	54,5	140,0	122,0	375,0	360,0
60,0	52,2	150,0	140,0		
62,0	60,0	152,5	122,0		

für beide Reihen (Wo. und T.). Die Detailbesprechung erübrigt sich. Eins fällt jedoch auf. Es liegen in der Gesamtreihe häufig R.-N-Zahlen vor, die einander recht benachbart sind. Trotzdem fallen die Wo.-Werte gegen die T.-Werte ab. Es kommen also bei gleich hohem Gesamt-R.-N verschiedene Möglichkeiten in Frage, die die Wo.- und T.-Methoden zu abweichenden Ausschlägen führen. Die Abweichungen können sich bis zu 30% und mehr erstrecken. Ihre Quelle ist zu erforschen, da man sich nicht schlechthin mit einer neuen Methode ab-

Digitized by Google

finden kann, die gegen eine sonst recht gute und in vielen Händen bewährte (die Greenwaldsche, 1915 bis 1918) Defizits zeigt.

Zu diesem Zwecke wurden R.-N-Detailanalysen gemacht, die dartun sollten — nach schon früher so geleiteten Versuchen (1919) —, wie weit der Aufbau des Gesamt-R.-N die Ursache zu enthalten vermöge. Die Aufteilung geschah durch Bestimmung des $\dot{U}$r-N (nach Folin und Wu 1919) gleichartig durch die ganze Reihe. Dabei ergeben sich aber wiederum Gesichtspunkte zur Kritik der $\dot{U}$r-Bestimmung, die im Prinzip jedoch das praktische Ziel vorliegender Fragen richtig zu treffen erlaubte. Aus dem $\dot{U}$r-N wird gegenüber dem R.-N auf den Aminosäure-N geschlossen.

Es ergab sich, daß die Zahlen, die cet. par. bei gleich hohem Gesamt-R.-N in der Wo.-Fällnng erheblicher zurückblieben, mit hohem Nicht-$\dot{U}$r (d. i. α-Aminosäure-N nach Bang) einhergehen. Die gering abweichenden enthalten — durch die ganze Reihe hindurch — ein Übergewicht an $\dot{U}$r-N gegenüber dem Reste [Beispiele enthält Tabelle II[1])[2])].

Tabelle II.

Vergleich der R.-N-Zahlen nach der Wo.-Methode gegenüber der T.-Methode (s. Tabelle I).

Aufteilung der R.-N-Befunde. $\dot{U}$r-N-Prozente. Parallelstellung. Milligramm R.-N in 100 ccm Blut.

Nr.	R.-N (T.)	$\dot{U}$r-N in % im R.-N	R.-N (Wo.)	R.-N (T.)	$\dot{U}$r-N in % im R.-N	R.-N (Wo.)
1	58,0	80	54,0	60,0	36	52,2
2	70,0	82	68,0	68,5	32	52,2
3	72,0	80	70,6	75,0	35	62,0
4	88,5	74	78,0	85,5	28	66,0
5	102,0	80	92,0	107,0	37	78,0
6	135,0	82	127,0	132,0	38	94,2
7	174,0	88	162,0	168,0	32	128,0
8	180,5	72	165,0	182,0	40	140,0
9	198,0	90	186,0	200,0	30	145,0
				196,0	45	160,0
10	245,0	90	230,0	250,0	33	175,0
11	296,0	92	280,0	290,0	52	220,0
				310,0	42	220,0
12	375,0	94	360,0	366,0	23	285,0

[1]) Siehe Anmerkung auf S. 68.

[2]) Siehe Anmerkung auf S. 68.

Digitized by Google

Die Gegenüberstellung von R.-N-Zahlen mit hohem Ur-N-Gehalt (linker Flügel der Tabelle II) zu solchem mit geringem Ur-N-Gehalte (rechter Flügel der Tabelle II) zeigt, daß tatsächlich die „Nichtharnstoff"fraktion eine Ursache der Abweichungen darstellt. Andererseits zeigt aber diese Tabelle im Beihalt zu den nicht detaillierten mittleren R.-N-Strukturen, daß die Wo.-Fällung stets Defizits gegen das T.-Verfahren gibt.

Vorläufig haben wir festzustellen, daß die Wo.-Methode den Ur-N richtig isoliert. Wir unterstellen auch die Angaben von Folin und Wu bezüglich Harnsäure und Kreatinin.

Es ist also nach weiteren Stoffen zu fragen. Bang u. a., in speziellen Versuchen auch Feigl (1917) haben festgestellt, daß mit Zusätzen von strittigen Krystalloiden zu Blut nicht eindeutige, jedenfalls nicht immer befriedigende Resultate erzielt werden.

Trotzdem bleibt kein anderer Weg. Bis zu 25,0 mg α-Aminosäure-N, der zu rd. 20% seinerseits Tyrosin, Leucin, Tryptophan enthalten kann, findet die Wo.-Methode keine schweren Störungen vor, die zu irgendwelchen Anstößen Anlaß geben. 30,0 mg α-Aminosäure-N mit 50% Tyrosin, Leucin, Tryptophan stellen sich bereits recht schwierig dar. Von 8 Versuchen, die i. p. Lösung der Aminosäuren im Verdünnungswasser der Folinschen Vorschrift durchaus einwandfrei waren, ergaben 6 Defizits über 20%, 2 Versuche solche über 10%. 50,0 mg gemischter α-Aminosäure-N mit 20% an schwerlöslichen Beiträgen erfüllt nicht mehr die Absichten der Methode. Überwiegen an Tyrosin, Tryptophan, Leucin u. a. stört dann noch mehr. Obige Zahlen lauten selbstverständlich auf 100,0 ccm Blut. Die gewählte Probe enthielt R.-N (T.-Säure) 20,0 mg, Ur-N (Folin) 10,0 mg; ferner α-Aminosäure-N (Bock) 7,0 mg; Kreatinin, Kreatin, Purin in geringen Abartungen.

Werden ähnliche Versuche mit Diaminosäuren angestellt, so ergeben sich Schwierigkeiten, die die Höhe der eben beschriebenen kaum erreichten. Kreatin findet seine Grenze bei 20,0 mg, dann schon gefährdet. 25,0 mg Ur fallen nicht immer in die Idealbedingungen der Isolierung.

Es mag vielleicht nach obigem so scheinen, als ob tatsächlich die Funktion der Aminosäuren selbst (nicht der übrigen zum „Nichtharnstoff-N" gehörenden Stoffe) die Quelle der Ab-

Digitized by Google

weichungen ist. Sie ist es zweifellos in höheren Graden von Aminoacidämien, und besonders dann, wenn die schwer löslichen Individuen relativ reichlich zugegen sind. Diese Erklärung — sie weist auf die Grenzen der Anwendbarkeit der Methode an sich hin (s. u.) — genügt aber nicht zur Erläuterung aller Abweichungen. Unter den ferneren Möglichkeiten muß man sich die Beteiligung solcher Stoffe vorstellen, die an der Grenze kolloider Veranlagung stehen, bzw. die durch höhere Acidität in Lösung überführt werden. Wie weit nahe Stufen des Proteinabbaues, künstlich oder präformiert, dabei eine Rolle spielen, steht dahin. Solange wir über diese Quellen selbst Genaues nicht wissen, werden wir dieser neuen analytischen Grundlage des R.-N-Problems nicht näher kommen. Sie erfüllt zweierlei: 1. den Ausschluß stark abweichender saurer Reaktionsmittel und schließt Bedenken aus, die sich an solche knüpfen können. 2. die von uns oft sichergestellte Abscheidung aller durch die gebräuchlichen feinen Proben faßbaren Albumine und Globuline. Auch lipoiden N haben wir nicht gefunden. Da andererseits die leicht löslichen Krystalloide ($\dot{U}r$, leicht lösliche α-Aminosäuren, Kreatinin) keine Minderung erfahren, die Frequenz der schwer löslichen Stoffe (darunter $\bar{U}r$) begrenzt ist, so scheint die Arbeitsmethode berufen, die durch großen Scharfsinn und reichhaltige Arbeit der modernen Methodologen und Kritiker gewonnenen Standpunkte zu erweitern. Über den auch in Folins und Wus wenigen Zahlen zum Ausdruck kommenden Abstand der Werte gegen Greenwalds Verfahren wird man nicht leichten Kaufes sich hinwegsetzen dürfen.

Aus den jetzt gegebenen Gesichtspunkten wird man entnehmen können, wo, auf der Basis der Forschungen seit 1915 (Bang, Greenwald, Folin und Denis, Bock, van Slyke, Feigl u. a.), die wirklich notwendigen kritischen Bemühungen um die analytische Seite des R.-N-Problems einzusetzen haben. Verwunderlich bleibt, daß an längst oder seit kurzem sichergestellte Tatsachen immer von neuem auf lückenhafte Literaturkenntnis gestellte Versuche angeknüpft werden, die nur dazu dienen, das wirklich Geschaffene vor den Augen Fernstehender ins Zwielicht zu rücken. Das von Folin und Wu (1919) entworfene System bringt in seiner Grundlage zweifellos etwas Neues.

Digitized by Google

Im übrigen wurden die analytischen Maßnahmen nach den neuen (1919) Angaben zur direkten Neßlerisation durchgeführt, die sich im Vergleich zur älteren Handhabung (Folin und Denis 1916, Nachuntersucher) als recht wesentlich verbessert erwiesen. Trotzdem scheint — einige wenige Methodologen abgerechnet (Sjollema und Hessersky, Feigl, 1917) — nach Ausweis der Literatur und der persönlichen Erfahrung des Verf. in Deutschland die direkte Neßlerisation nicht die ihr gebührende Beachtung gefunden zu haben. Schwierigkeiten in der technischen Einarbeitung und der Beschaffung geeigneter Gläser scheinen die Ursache zu bilden[1]).

[1]) Folin arbeitet mit „Pyrex"gefäßen. Die Studien des Verf. (Feigl) wurden in Quarzgefäßen gemacht.

Digitized by Google

Über die Einwirkung von Carbonaten der alkalischen Erden auf Traubenzucker.

III.

Von

Hans Murschhauser.

(Aus der akademischen Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf.)

(Eingegangen am 1. Oktober 1919.)

Mit 2 Figuren im Text.

In den beiden vorhergehenden Abhandlungen habe ich gezeigt, daß Calciumcarbonat Dextroselösungen in dem Sinne beeinflusse, daß bei fortgesetztem Kochen die anfängliche Rechtsdrehung allmählich bis zum Nullpunkt abnimmt oder sogar nach der entgegengesetzten Seite umschlägt, während gleichzeitig die Reduktionsfähigkeit der Lösung in viel geringerem Grade zurückgeht. Die Reaktion wurde erklärt durch den Übergang eines Teiles der rechtsdrehenden Dextrose in die linksdrehende Lävulose und evtl. in die schwach rechtsdrehende Mannose. Das Ergebnis war um so interessanter, als es sich beim Calciumcarbonat um einen nahezu unlöslichen Stoff handelt und das Zustandekommen der Reaktion doch auf die geringen Mengen gelöster oder besser in der Lösung ionisierten Moleküle zurückgeführt werden mußte.

Nun ist die Löslichkeit der Carbonate der alkalischen Erden und der Magnesia in Wasser allgemein sehr gering, aber doch in verschiedenem Grade. Sie beträgt

nach Schlösing[1]) für $CaCO_3 = 1{,}31 \times 10^{-3}$,
„ Bineau[2]) „ $BaCO_3 = 2 \times 10^{-3}$,
„ Bineau[3]) „ $SrCO_3 = 1 \times 10^{-3}$. Für Ma-

[1]) Compt. rend. **74**, 1552.
[2]) A. [3] **51**, 299, 1857.
[3]) A. [3] **51**, 290, 1857.

Digitized by Google

gnesiumcarbonat konnte ich keine Angabe finden; es bestehen ja auch Magnesiumcarbonate wechselnder Zusammensetzung.

Es erschien mir deshalb von Bedeutung, die an der Dextrose mit Calciumcarbonat ausgeführten Versuche auch mit den Carbonaten der beiden anderen Erdalkalimetalle und der Magnesia durchzuführen, um evtl. irgendwelche Beziehungen zwischen der Löslichkeit der Carbonate und der Zuckerumwandlung aufzufinden.

Die zu den folgenden Versuchen dienenden Präparate waren die reinsten, die im Handel zu erhalten waren. In Übereinstimmung mit den Verhältnissen in den früheren Versuchen wurden sämtliche Reaktionen in 10,9 %igen Traubenzuckerlösungen ausgeführt.

Zunächst wurden zu diesem Zwecke für jeden Einzelversuch von einer Urlösung, die 19,6 % Dextrose enthielt, je 25 ccm mit je 20 ccm frisch ausgekochtem destilliertem Wasser verdünnt und mit je 3 g des betreffenden Erdalkalicarbonats wechselnde Zeiten am Rückflußkühler über freier Flamme gekocht. Die Erhitzung erfolgte in Jenenserkölbchen, deren Resistenz gegen kochendes Wasser im Vorversuch erprobt worden war. Nach dem Kochen wurde rasch abgekühlt und mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt; die Filtrate vom ungelösten Carbonat wurden polarisiert und ihr Reduktionsvermögen mit Fehlingscher Lösung bestimmt. Die Kochdauer ist vom Beginn des Kochens ab gerechnet. Durch die Verdünnung der ursprünglich 10,9 %igen Lösungen am Schlusse jedes Versuches auf 100 ccm sind die Resultate auf eine Originallösung von 4,9 % zu beziehen. Die Polarisation wurde in einem Halbschattenapparate vorgenommen, dessen Kreisteilung am Nonius Minuten ablesen lies und, da ein Rohr von 189,4 mm Länge benutzt wurde, Prozente Dextrose anzeigt. Die abgelesenen Zahlen werden hier ohne Umrechnung auf die spezifische Drehung reproduziert. Sie geben uns natürlich kein Bild von dem nach dem Kochen verbleibenden Dextrosegehalt der Lösungen.

Das Ergebnis der Versuche über die Einwirkung der verschiedenen Carbonate der alkalischen Erden auf die Traubenzuckerlösung ist in den nachfolgenden Tabellen kurz zusammengefaßt.

Digitized by Google

Tabelle I.

Änderung des optischen Drehungsvermögens einer Traubenzuckerlösung beim Kochen mit den verschiedenen Erdalkalicarbonaten. (Originallösung 4,9 % Dextrose.)

Kochdauer in Minuten		I. Erhitzt b. z. beg. Kochen	II 5	III 10	IV 15	V 20	VI 30	VII 45	VIII 60	IX 120	X 180
$CaCO_3$ . . .	Drehung	4,9	3,85	3,1	2,55	2,25	1,70	1,3	0,85	0,20	±0,0
$SrCO_3$ . . .		4,65	3,45	2,9	2,5	2,3	1,9	—	1,3	0,50	+0,2
$BaCO_3$ . . .		4,85	3,80	2,85	2,4	1,80	1,65	—	0,6	+0,1	−0,1
Mg-Carbonat		4,05	1,50	0,95	0,55	—	0,15	—	0,0	−0,1	−0,2

Tabelle II gibt die noch vorhandene Drehung in Prozenten der ursprünglichen wieder.

Tabelle II.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
$CaCO_3$ . . .	100,0	78,6	63,3	52,0	46,0	35,0	26,5	17,0	4,1	0,0
$SrCO_3$ . . .	94,0	69,7	58,6	50,5	46,0	38,0	—	26,0	10,0	4,0
$BaCO_3$ . . .	99,0	77,5	58,0	49,0	36,7	34,0	—	12,0	+2,0	−2,0
Mg-Carbonat	82,6	30,6	19,4	11,2	—	3,0	—	0,0	−2,0	−4,0

Tabelle III.

Änderung des Reduktionsvermögens einer Traubenzuckerlösung beim Kochen mit je 3 g Erdalkalicarbonat. (Originallösung 4,9 % D.)

Kochdauer in Minuten		I b. z. beg. Kochen erhitzt	II 5	III 10	IV 15	V 20	VI 30	VII 45	VIII 60	IX 120	X 180
$CaCO_3$ . . .	reduktionsfähiger Zucker %	—	4,90	4,90	4,80	4,80	4,70	4,70	4,6	4,45	4,30
$SrCO_3$ . . .		—	4,95	4,88	4,88	4,82	4,76	—	4,73	4,57	4,43
$BaCO_3$ . . .		4,88	4,83	4,87	4,75	4,69	4,79	—	4,60	4,47	4,33
Mg-Carbonat		—	—	4,65	—	—	4,45	—	—	3,78	3,62

Ich habe nun in weiteren Versuchsserien den Einfluß der in destilliertem Wasser löslichen Anteile der verschiedenen Carbonate auf Traubenzuckerlösung beim Kochen festgestellt. Ich verfuhr dabei so, daß ich $x \cdot 3$ g des Carbonats mit $x \cdot 45$ ccm ausgekochtem, destilliertem Wasser ca. 20 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur unter häufigem Umschütteln in gut verschlossenen Glasgefäßen stehen ließ und dann abfiltrierte; zu je 45 ccm des Filtrats setzte ich je 4,9 g Dextrose und ließ 24 Stunden zur Aufhebung der Mutarotation stehen. Die je 4,9 g Dextrose enthaltenden Lösungen wurden wechselnde

Digitized by Google

Zeiten am Rückflußkühler gekocht und dann auf je 100 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Die Lösungen wurden polarisiert und ihr Reduktionsvermögen mit Fehlingscher Lösung ermittelt. Die Versuche mit Calciumcarbonat wurden wiederholt, da bei den früheren nicht vollständig kohlensäurefreies Wasser zur Verwendung gekommen war. In bezug auf die Glasgefäße wurde die erforderliche Auswahl getroffen. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle IV.

Änderung des optischen Drehungsvermögens einer Dextroselösung durch die in 45 ccm kohlensäurefreien destillierten Wassers lösliche Menge eines Erdalkalicarbonats. (Originallösung = 4,9% Dextrose.)

Kochdauer in Minuten		I 5	II 10	III 20	IV 30	V 60
$CaCO_3$	Drehung	4,80	4,75	—	4,70	4,60
$SrCO_3$		4,60	4,40	—	4,35	4,20
$BaCO_3$		4,85	4,80	—	4,75	4,70
Mg-Carbonat .		1,35	1,00	1,00	1,00	1,00

Tabelle V.

Änderung des Reduktionsvermögens einer Traubenzuckerlösung durch die in 45 ccm ausgekochten destillierten Wassers lösliche Menge eines Erdalkalicarbonats. (Originallösung = 4,9% Dextrose.)

Kochdauer in Minuten		I 5	II 10	III 20	IV 30	V 60
$CaCO_3$ . . .	Reduzierender Zucker %	—	4,92	—	4,91	4,91
$SrCO_3$ . . .		—	4,92	—	4,91	—
$BaCO_3$ . . .		—	4,90	4,87	4,89	4,85
Mg-Carbonat		—	4,69	—	—	4,66

Wir haben zunächst wieder zu konstatieren, daß die an sich farblose Lösung des Traubenzuckers beim Kochen mit den Erdalkalicarbonaten alsbald eine Gelbfärbung annimmt, deren Intensität mit der Kochdauer zunimmt und die schließlich in Rotbraun umschlägt. In all den Fällen, wo die Lösungen so dunkel gefärbt waren, daß die Einstellung im Polarisationsapparat erschwert war, wurden sie durch Zusatz von wenig krystallisierter Oxalsäure aufgehellt und nötigenfalls filtriert. Wir entnehmen den Tabellen I, II und III, daß die Einwirkung der Carbonate von Strontium, Barium und Mag-

Digitized by Google

nesium auf Traubenzuckerlösung qualitativ zu demselben Ergebnis führt wie die des Calciumcarbonats, d. h. es findet eine allmählich vor sich gehende Abnahme der Rechtsdrehung bis zum schließlichen Verschwinden derselben bzw. bis zum Übergang in eine schwache Linksdrehung statt. Andererseits tritt eine Verminderung des reduzierenden Zuckers ein; die Verringerung des Reduktionsvermögens bleibt weit hinter der des Drehungsvermögens zurück. Die für das Calciumcarbonat bereits erwiesene Fähigkeit zur teilweisen Umwandlung von rechtsdrehender Dextrose in die linksdrehende Lävulose und die schwach rechtsdrehende Mannose kommt demnach auch den übrigen Carbonaten der alkalischen Erden zu. Der Beweis für die Entstehung von Lävulose wurde erbracht durch Isolierung ihres Methylphenylosazons. Die Abnahme von reduzierendem Zucker muß wiederum auf die Bildung von Säuren zurückgeführt werden; die Bestimmung von Art und Menge derselben steht noch aus.

Der Rückgang der optischen Drehung erfolgt bei den verschiedenen Carbonaten durchaus nicht gleichmäßig. Übersichtlicher als in den Tabellen tritt diese Erscheinung in der Tafel I

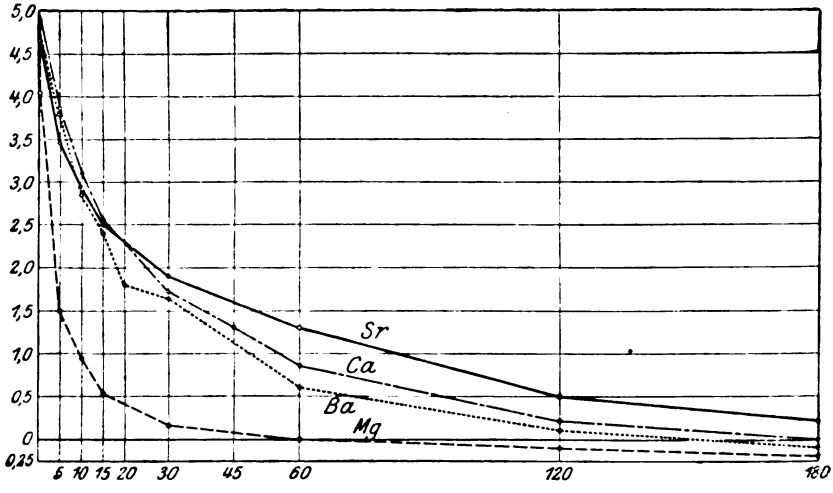


Fig. 1 (zur Tabelle I).

hervor. Sämtliche Kurven der Tabelle zeigen die eine gemeinschaftliche Tendenz, daß sie anfänglich steiler abfallen als in

Digitized by Google

späteren Zeitabschnitten. Am steilsten fällt die Magnesiumkurve ab, sie erreicht auch am raschesten die Abszisse. Anfangs am wenigsten steil fällt die Calciumkurve; sie schneidet nach 20 Minuten die Strontiumkurve, um von hier ab steiler als jene zu verlaufen. Ähnlich sind die Beziehungen zwischen der Barium- und Strontiumkurve.

Aus Tabelle IV und Tafel II ersehen wir den Einfluß der gelösten Anteile der Erdalkalicarbonate auf die Drehung des

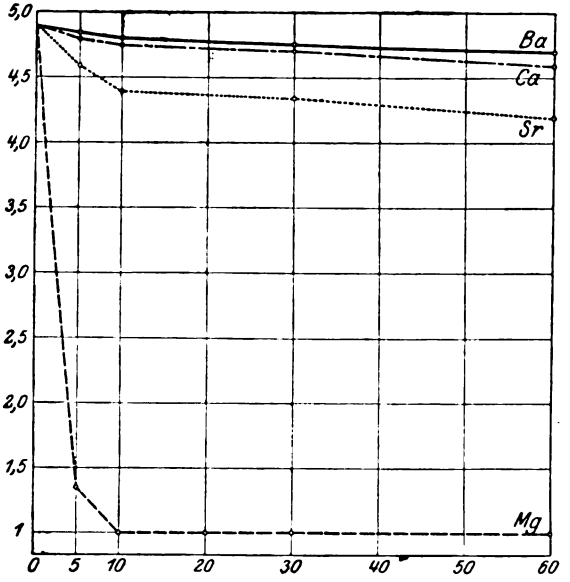


Fig. 2 (zur Tabelle IV).

Traubenzuckers. Magnesium hat hier wieder die stärkste Wirkung; ihm folgen der Reihe nach Strontium, Calcium, Barium. Nach den aus den Löslichkeitsangaben für die Carbonate berechneten Verbrauchsmengen an $^{n}/_{10}$-Säure müßte, abgesehen vom Magnesium, die Reihenfolge Calcium, Barium, Strontium sein, da

$$1{,}31 \times 10^{-8}\ CaCO_3 = 0{,}26\ ccm,$$
$$2 \times 10^{-8}\ BaCO_3 = 0{,}20\ ccm,$$
$$1{,}0 \times 10^{-8}\ SrCO_3 = 0{,}14\ ccm\ ^{n}/_{10}\text{-Säure}$$

zur Neutralisation verbrauchen. Ich setze dabei allerdings voraus, daß der Grad der Zuckerumwandlung bedingt ist durch die Äquivalenzverhältnisse, nicht durch die absoluten Gewichts-

Digitized by Google

mengen des betreffenden Stoffes. Zur Klärung der vorliegenden Frage stellte ich die Alkalität der gelösten Teile der Präparate fest. Ich suspendierte $x \cdot 3$ g Carbonat in $x \cdot 45$ ccm ausgekochtem, destilliertem Wasser, und ließ unter häufigem Umschütteln in gut verschlossenen Gefäßen ca. 20 Stunden stehen; dann wurde vom ungelösten Carbonat abfiltriert; je 100 ccm der Filtrate wurden mit $^n/_{10}$-Schwefelsäure unter Anwendung von Methylorange titriert. Es wurden verbraucht:

für das Filtrat vom $CaCo_3 = 0{,}60$ ccm $^n/_{10}$-H_2So_4,
" " " " $BaCo_3 = 0{,}38$ " "
" " " " $SrCo_3 = 1{,}00$ " "
" " " " Mg-Carbonat = 13,80 ccm $^n/_{10}$-H_2So_4.

Die Carbonate waren somit nicht vollkommen frei von alkalisch reagierenden, löslichen Fremdstoffen. Die durch die Titration ermittelten Zahlen bestätigen aber die oben ausgesprochene Vermutung, nach der die Intensität oder Geschwindigkeit der Zuckerumwandlung von der Menge der gelösten Äquivalenzgewichte oder besser der Hydroxylionen abhängt. Die durch das Experiment gefundene Reihenfolge bezüglich der Stärke der Einwirkung der gelösten Teile der Carbonate auf den Traubenzucker, wie sie in Tafel II wiedergegeben ist, dürfte damit erklärt sein.

Aus den eben angeführten Titrationszahlen und den für reinste Carbonate berechneten läßt sich auch der Verlauf der Kurvenpaare von Strontium und Calcium einerseits, der von Barium und Strontium andererseits erklären. (Tafel I.) Das Strontiumcarbonat enthält alkalisch reagierende lösliche Beimengungen, deren Menge ungefähr siebenmal so groß ist, als der Löslichkeit des reinsten Strontiumcarbonats entspricht; seine wahre Löslichkeit ist am geringsten; reinstes Calciumcarbonat hat, in Äquivalenzverhältnissen gesprochen, eine beinahe doppelt so hohe Löslichkeit als Strontiumcarbonat, aber seine löslichen, alkalisch reagierenden Beimengungen sind relativ gering. Die Wirkung des Strontiumcarbonates auf die Dextroselösung ist deshalb am Anfang intensiver, weil mehr gelöstes Alkali vorhanden ist als beim Calciumcarbonat. Erst später, nachdem das anfänglich vorhandene Alkali durch Bindung an gebildete Säure verbraucht ist, kommt die Wirkung der geringeren Löslichkeit des reinen Strontiumcarbonats in Form einer Vermin-

Digitized by Google

derung des Rückganges der optischen Drehung gegenüber dem Calcium zur Geltung. In analoger Weise ist der Verlauf der Kurven von Strontium und Barium zu deuten.

Zwischen der Änderung des Drehungs- und Reduktionsvermögens besteht eine Beziehung insofern, als unabhängig von Zeit und Art der Base einer bestimmten Drehungszahl eine bestimmte Reduktionszahl entspricht. So beträgt beispielsweise beim Bariumcarbonat die Drehung nach 120 Minuten $+0{,}1$ bei einem Zuckergehalt von $4{,}47\,\%$; beim Magnesiumcarbonat ist die Drehung nach 30 Minuten $+0{,}15$, der Zuckergehalt $4{,}45\,\%$. Diese Korrelation erreicht scheinbar an der Abszisse ihr Ende, wie die letzten Werte von Magnesium- und Bariumcarbonat vermuten lassen.

Da basisches Magnesiumcarbonat je nach seiner Darstellung eine verschiedene Zusammensetzung hat, habe ich das von mir zu dem vorliegenden Versuche verwendete Präparat analysiert.

Wassergehalt: 0,5188 g Magnesiumcarbonat verloren innerhalb 5 Tagen beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure 0,0130 gr; daraus berechnet sich ein Wassergehalt von $2{,}5\,\%$.

Magnesiumbestimmung: das Salz wurde bis zur Gewichtskonstanz geglüht.

	I.	II.
Angew. Menge	0,5382 g	0,6477 g
gewogen. MgO	0,2339 g	0,2757 g

$\%$ Mg = 26,40 bzw. 26,33 im vakuumtrockenen Salz.

Kohlensäurebestimmung nach Fresenius-Claßen.

	I.	II.
Angew. Menge	0,9671 g	0,8370 g
gewogen. CO_2	0,3534 g	0,3079 g

Im vakuumtrockenen Salz = 37,48 bzw. 37,73 $\%$ CO_2.
Mittel 37,60 $\%$ CO_2.

Berechnet für:			Gefunden:
I.		II.	
$4\,MgCO_3 + Mg(OH)_2 + 4\,H_2O$		$3\,MgCO_3 + Mg(OH)_2 + 3\,H_2O$	
Mg = 26,00 $\%$		26,63 $\%$	26,37 $\%$
CO_2 = 37,64 $\%$		36,13 $\%$	37,60 $\%$.

Die von mir erhaltenen Befunde beziehen sich demnach auf ein Präparat von der Zusammensetzung:

$$4\,MgCO_3 + Mg(OH)_2 + 4\,H_2O.$$

Digitized by Google

Titrationen mit oberflächenaktiven Stoffen als Indicator.

III. Mitteilung.

Untersuchungen an Carbonaten und Phosphat-Carbonatgemischen unter Verwendung oberflächenaktiver Indicatoren saurer und alkalischer Natur.

Von

Wilhelm Windisch und Walther Dietrich.

(Aus dem technisch-wissenschaftlichen Laboratorium des Instituts für Gärungsgewerbe in Berlin.)

(Eingegangen am 13. Oktober 1919.)

Mit 5 Figuren im Text.

In der vorigen Mitteilung[1]) hatten wir mit den neuen Methoden der Titrationen mit oberflächenaktiven Stoffen als Indicator u. a. die Aciditäts- und Alkalitätsverhältnisse von Gemischen von primärem und sekundärem Phosphat verfolgt. Die Bedeutung derartiger Phosphatgemische liegt bekanntlich für physiologische Flüssigkeiten in dem Umstand, daß sie in außerordentlicher Weise geeignet sind, als Puffer zu wirken. In diesem Sinne werden sie auch von Michaelis und anderen bei der Messung von Wasserstoffionenkonzentrationen verwandt.

In dieser Arbeit sind wir nun dazu übergegangen, an Stelle des sekundären Phosphats die Carbonate zu setzen, d. h. die sauren und alkalischen Wirkungen von Phosphat-Carbonatgemischen festzustellen.

Da die Carbonate in jedem natürlichen Wasser in mehr oder weniger großen Mengen als Alkali- und Erdalkalicarbonate bzw. Bicarbonate (erstere allerdings selten) vorkommen, so

[1]) Diese Zeitschr. **100**.

Digitized by Google

werden sie auch bei den physiologischen Vorgängen in der wachsenden Pflanze eine Rolle spielen müssen. Ihre Ausnahmestellung unter den Wassersalzen liegt darin, daß sie im Gegensatz zu allen anderen, die neutral sind, alkalisch reagieren und nicht nur in Form der sekundären Salze, sondern auch der Bicarbonate. Sie werden infolge dieser alkalischen Eigenschaften mit allen sauren Stoffen der Pflanze Reaktionen eingehen, u. a. auch mit den primären Phosphaten, die z. B. in keimenden Samen (Gerste) nachweisbar vorhanden sind.

Die für ihr Wachstum unbedingt notwendige Phosphorsäure nimmt die Pflanze in Form von Phosphaten aus dem Boden auf. Da die Zuführung der Mineralsalze in wäßriger Lösung stattfindet und das natürliche Wasser stets carbonathaltig ist, so wird in der Tat in den Leitungsbahnen ein Phosphat-Carbonatgemisch fortgeleitet, dessen Gleichgewichtszustände näher festzustellen auch für die Physiologie der höheren Pflanzen von Bedeutung ist.

Von unserer Seite wurden die Versuche besonders in dem Sinne unternommen, um die Salzverhältnisse in der Bierwürze weiter zu klären, und um damit einen weiteren Einblick in die Alkalitäts- und Aciditätsverhältnisse des Mediums zu gewinnen, in dem sich in der Praxis die alkoholische Gärung abspielt. Bekanntlich spielt bei allen Gärungsvorgängen die Reaktion des Gärsubstrats mit eine ausschlaggebende Rolle, und infolge der dauernd bei der Gärung im Überschuß entstehenden Kohlensäure ist das Vorhandensein von Phosphat-Carbonatgemischen in Gärsubstraten außerordentlich wahrscheinlich. Über Phosphat-Carbonatgemische bei der Gärung werden wir in einer späteren Arbeit berichten.

Als alkalisch reagierende Körper müssen sich die Carbonate mit dem sauren primären Phosphat bis zu irgendeinem nicht näher festzustellenden Gleichgewichtszustand umsetzen im Sinne der folgenden Gleichungen. Da sich im Wasser stets freie Kohlensäure findet, kann man die Carbonate stets als Bicarbonate vorliegend annehmen.

I. $KH_2PO_4 + KHCO_3 \rightleftarrows K_2HPO_4 + H_2CO_3$.

II. $2\,KH_2PO_4 + Mg(HCO_3)_2 \rightleftarrows MgHPO_4 + K_2HPO_4 + 2\,H_2CO_3$

III. $2\,KH_2PO_4 + Ca(HCO_3)_2 \rightleftarrows CaHPO_4 + K_2HPO_4 + 2\,H_2CO_3$.

Der Einfachheit halber wurde in Gleichung I $KHCO_3$ statt

Digitized by Google

$NaHCO_3$ eingesetzt, trotzdem nur letzteres in natürlichem Wasser vorkommt. Auch bei den späteren Versuchen wurde stets aus praktischen Gründen mit Kaliumbicarbonat statt Natriumbicarbonat gearbeitet. Auf die Versuchsresultate ist das ohne Bedeutung.

In der Kälte werden sich die Reaktionen zwischen dem primären Phosphat und den einzelnen Carbonaten nach obigen drei Gleichungen abspielen. In der Hitze bzw. beim Kochen verhält sich die Sache etwas anders, worauf später eingegangen werden soll.

Da die Umsetzungen zwischen primärem Phosphat und den Carbonaten sogenannte umkehrbare Reaktionen sind — theoretisch ist überhaupt jede Reaktion eine umkehrbare; nur verlaufen sie häufig infolge der Eigenschaften der sich umsetzenden Körper fast quantitativ im Sinne des einen Pfeils der Reaktionsgleichungen —, so finden sich in einem Phosphat-Carbonatgemisch alle vier bzw. fünf Komponenten der obigen Gleichungen. Daß diese einzelnen Komponenten in der Tat als solche vorhanden sind, kann man annehmen, wenn man bedenkt, daß sowohl Ausgangskörper wie Umsetzungsprodukte außerordentlich schwach dissoziiert sind und so zum größten Teil nicht als Ionen vorliegen. Neben diesen vier bis fünf aus obigen Gleichungen ersichtlichen Einzelkomponenten finden sich in dem Gemisch nun noch die durch Dissoziation entstandenen Ionen der einzelnen Salze.

Ein Phosphat-Carbonatgemisch ist ein außerordenlich labiles System, dessen Gleichgewichtszustand durch geringfügige Veränderung der einzelnen Komponenten, sowohl auf der rechten wie auf der linken Seite der Gleichungen, verschoben werden kann. Die Labilität des Systems hängt hauptsächlich mit den schwachen und fast gleichen Dissoziationskonstanten der einzelnen Körper zusammen. Das primäre Kaliumphosphat ist schwach sauer; die Bicarbonate sind schwach alkalisch: linke Seite der Gleichung. Das sekundäre Phosphat ist schwach alkalisch; die Kohlensäure ist schwach sauer: rechte Seite der Gleichung.

Wollte man in einem derartigen Gemisch quantitativ die einzelnen Bestandteile zu ermitteln suchen, so wäre das erstens, wenn überhaupt möglich, eine zeitraubende analytische Unter-

Digitized by Google

suchung und zweitens trotzdem von geringem Werte, weil das Zahlenmaterial nur für einen ganz bestimmten Gleichgewichtszustand gültig wäre und keine das System Phosphat-Carbonat präzisierende Eigenschaft dadurch zum Ausdruck käme. In physiologischer Beziehung wären derartige Untersuchungen auch zwecklos, da ja nicht der einzelne Bestandteil unabhängig, sondern das Medium in seiner Gesamtheit die physiologischen Vorgänge beeinflußt, wobei nicht gesagt werden soll, daß eine Komponente nicht besonders hervorstechende Eigenschaften haben kann, die dann ganz besonders zum Ausdruck kommen.

Das Charakteristische der Phosphat-Carbonatgemische ebenso wie der Gemische von primärem und sekundärem Phosphat — die beiden Gemische sind in ihren Reaktionen fast analog — liegt in ihren alkalischen bzw. sauren Eigenschaften. Es ist daher von Bedeutung, die Aciditäts- bzw. Alkalitätsverhältnisse — wir vermeiden hier absichtlich aus später zu erörternden Gründen das Wort Wasserstoffionenkonzentration — derartiger Lösungen näher zu erforschen.

Betrachtet man ein Gemisch von primärem und sekundärem Phosphat, also KH_2PO_4 und K_2HPO_4, so liegt die Wasserstoffionenkonzentration stets in nicht zu großer Entfernung von dem wahren Neutralpunkt, entweder nach der sauren oder alkalischen Seite. Es ist weiter von Bedeutung, daß sich in einem derartigen Gemisch ein saurer Körper (KH_2PO_4) neben einem alkalisch reagierenden (K_2HPO_4 oder $KHCO_3$) befindet.

Wenn ein Körper saurer Natur, der H-Ionen in die Lösung aussendet, mit einem solchen alkalischer Natur, der OH-Ionen der Lösung mitteilt, zusammentrifft, so findet eine glatte Umsetzung bis zum vollständigen Verschwinden des einen Körpers, der sich der Umsetzungsgleichung nach in der geringsten Menge findet, statt. Es würden sich also bei den folgenden Körpern Umsetzungen nach folgenden Gleichungen abspielen:

$$HCl + 2\,KOH = KCl + KOH + H_2O,$$
$$2\,HCl + KOH = KCl + HCl + H_2O,$$
$$HCl + KOH = KCl + H_2O.$$

Nach dem Zusammentreffen der Säure und des Alkalis befinden sich also je nach den Mengenverhältnissen in der Lösung entweder ein Körper alkalischer Natur und ein Neutralsalz oder

Digitized by Google

ein solcher mit sauren Eigenschaften und ein Neutralsalz oder ein Neutralsalz allein.

Anders liegen die Verhältnisse bei Gemischen von primärem und sekundärem Phosphat oder Phosphat-Carbonatgemischen. Trifft primäres oder sekundäres Phosphat zusammen, also ebenfalls ein Körper, der H-Ionen und ein solcher, der OH-Ionen in die Lösung sendet, so bleiben trotzdem beide Körper im Sinne der folgenden Gleichungen erhalten, und nur eine geringe Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung findet statt.

$$KH_2PO_4 + K_2HPO_4 \rightleftarrows K_2HPO_4 + KH_2PO_4$$

oder

$$KH_2PO_4 + KHCO_3 \rightleftarrows K_2HPO_4 + H_2CO_3.$$

Es findet sich also in derartigen Gemischen stets ein Körper, der mit Säuren in Reaktion treten kann (K_2HPO_4 bzw. $KHCO_3$) und ein solcher, der sich mit Basen umsetzen kann (KH_2PO_4 bzw. H_2CO_3).

Betrachten wir jetzt noch einmal die Definition der in der vorigen Arbeit gegebenen amphoteren Elektrolyte, so sagt diese aus, ein Ampholyt ist ein solcher Körper, der sowohl H- wie OH-Ionen abzudissoziieren vermag und der sowohl ein Bindungsvermögen für Säuren als auch Basen besitzt.

Nach den vorhergehenden Überlegungen treffen nun dieselben Eigenschaften auch für die primären und sekundären Phosphatgemische und Phosphat-Carbonatgemische zu. Sie müssen also amphoter reagieren. Daß das in der Tat der Fall ist, hat für Phosphatgemische schon die vorige Arbeit bewiesen. Für Phosphat-Carbonatgemische werden wir den Beweis in dieser Mitteilung erbringen.

Diese ganzen Erscheinungen der Salze der Phosphorsäure hängen mit der Eigenart dieser Säure zusammen. Phosphorsäure H_3PO_4 ist eine dreibasische Säure. Da das erste H-Atom derselben sehr leicht abdissoziiert und die Säure sich somit weitgehend in H^+ und $H_2PO_4^-$ spaltet, fungiert sie als starke Säure. Das zweite H-Atom dissoziiert schon bedeutend schwerer und infolgedessen verhält sich $H_2PO_4^-$ wie eine schwache Säure, die nur sehr wenig in H^+ und HPO_4^{--} zerfällt. Das letzte H-Atom endlich dissoziiert wie das einer ganz außerordentlich schwachen Säure, und HPO_4^{--} zerfällt deshalb nur

Digitized by Google

in Spuren in H^+ und PO_4^{---}. Aus diesen Tatsachen erklärt sich die Möglichkeit des Phosphorsäuremoleküls, Salze mit ganz verschieden sauren bzw. alkalischen Eigenschaften zu bilden.

Hatten wir vorhin rein formell die Reaktion des primären Kaliumphosphats mit den Carbonaten in der Kälte betrachtet, so sollen jetzt die Umsetzungen in der Hitze bzw. beim Kochen, zunächst auch nur rein theoretisch, beleuchtet werden.

Betrachtet man noch einmal die Gleichung

$$KH_2PO_4 + KHCO_3 \rightleftarrows K_2HPO_4 + H_2CO_3,$$

so sieht man, daß sich auf der rechten Seite der Gleichung ein Körper gebildet hat, der nicht hitze- bzw. kochbeständig ist, nämlich H_2CO_3. Dieses zerlegt sich bekanntlich beim Erhitzen in wäßriger Lösung in H_2O und CO_2, also in Wasser und ein flüchtiges Gas. Es wird sich also bei andauerndem Kochen, da die eine Komponente der rechten Gleichungsseite dauernd entfernt wird, allmählich die Reaktion ganz im Sinne des oberen Pfeiles der Gleichung abspielen müssen. Mit anderen Worten: Es wird dieselbe Reaktion zwischem primärem Kaliumphosphat und Kaliumbicarbonat beim Kochen eintreten, die zwischen primärem Phosphat und Kalilauge schon in der Kälte stattfindet.

$$KH_2PO_4 + KOH = K_2HPO_4 + H_2O.$$

Es wird sämtliches primäre Phosphat in sekundäres übergeführt. Bei äquimolekularen Mengen würde also die Wasserstoffionenkonzentration von der des reinen primären Phosphats zu der des reinen sekundären Salzes verschoben.

Ganz ähnlich wie beim Kaliumbicarbonat verhält sich die Umsetzung mit Magnesiumbicarbonat. Auch hier, wo ebenfalls H_2CO_3 als eine Umsetzungskomponente entsteht, wird beim Kochen die Gleichung vollkommen im Sinne des oberen Pfeils verlaufen. Die Verhältnisse liegen allerdings in bezug auf die entstehende alkalische Reaktion bzw. Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration etwas günstiger, da das sich zur einen Hälfte nach der Gleichung II der Einleitung bildende sekundäre Magnesiumphosphat ($MgHPO_4$) weniger alkalisch reagieren muß als das sekundäre Kaliumphosphat. Praktisch wird allerdings die Wirkung des Magnesiumbicarbonats mit der des Kalium-

Digitized by Google

bicarbonats auf das primäre Kaliumphosphat zusammenfallen allerdings nur in den Fällen, in denen die Äquimolekularität zwischen primärem Kaliumphosphat und Magnesiumbicarbonat nicht zu weit im Sinne des Magnesiumbicarbonats überschritten wird, da dann die Bildung von tertiärem Magnesiumphosphat (Mg_3PO_4), das wasserunlöslich ist, ermöglicht wird.

Den ersten beiden Carbonaten in seiner Wirkung nicht gleich ist das Calciumcarbonat. Setzt dieses sich nach Gleichung III der Einleitung im Sinne des oberen Pfeils beim Kochen quantitativ um, so bildet sich ein unlöslicher Körper, das sekundäre Calciumphosphat ($CaHPO_4$). Während also beim Kaliumbicarbonat und Magnesiumbicarbonat aus zwei Molekülen primärem Kaliumphosphat zwei Moleküle lösliche alkalische Phosphate entstehen, bilden sich hier ein Molekül lösliches und ein Molekül unlösliches sekundäres Phosphat. Da das unlösliche Phosphat keine alkalische Wirkung mehr ausüben kann, wird die Wasserstoffionenkonzentration einer Lösung von primärem Kaliumphosphat, die mit äquimolekularen Mengen von Kalium-, Magnesium- und Calciumbicarbonat gekocht wird, im letzteren Falle größer sein als in den beiden ersten. Der Unterschied der Umsetzung liegt nur in den entstehenden Reaktionsprodukten. Die Menge des umgesetzten primären Phosphats ist in allen Fällen beim Kochen von äquimolekularen Lösungen der Carbonate gleich.

In der vorliegenden Arbeit haben wir nun die soeben auseinandergesetzten Verhältnisse mit Hilfe unserer neuen Titrationsmethoden genauer verfolgt und besonderen Wert gelegt auf die amphoteren Reaktionen der angegebenen Gemische und auf die Schlüsse, die auf die in den Lösungen stattgefundenen Umsetzungen zwischen den einzelnen Komponenten auf Grund der Alkalitäts- und Aciditätsmessungen mit den neuen Methoden gezogen werden können.

Es wurde zunächst, um einen Maßstab für die Stärke der Carbonate und Bicarbonate in ihrer Wirkung auf das Eucupinbichlorhydrat im Verhältnis zum kaustischen Alkali zu bekommen, die Einwirkung von $^{m}/_{10}$-Kaliumcarbonat und -bicarbonat, $^{n}/_{10}$-Magnesiumcarbonat und -bicarbonat und $^{n}/_{10}$-Calciumcarbonat und -bicarbonat, die sich in mehr oder weniger großen Oberflächenspannungsausschlägen bemerkbar machen wird, verfolgt.

Digitized by Google

Zum Vergleich sei an die Spitze die Tabelle der Einwirkung von $^n/_{10}$-Kalilauge auf Eucupinbichlorhydrat gestellt.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kalilauge.

2,5 ccm Eukupinbichlorhydrat + 50 ccm Wasser

$^n/_{10}$-Lauge in ccm . .	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20
Oberflächenspannung	114,0	87,0	70,0	68,0	70,0

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kaliumcarbonat.

Die Lösung wurde hergestellt durch Auflösen von 6,91 g reinsten Salzes von Kahlbaum zu einem Liter.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kaliumcarbonat in ccm	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,30	0,40	
Oberflächenspannung . . .	112,0	100,0	91,0	87,0	86,0	81,0	75,0	und Trübung.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Magnesiumcarbonat.

Die Lösung wurde in der Weise hergestellt, daß reinstes Magnesiumcarbonat in Wasser 24 Stunden aufgeschlemmt wurde. Der Gehalt der Lösung wurde dann mit $^n/_{10}$-Salzsäure und Methylorange als Indicator titriert. Es verbrauchten 25 ccm der Magnesiumcarbonatlösung 0,7 ccm $^n/_{10}$-Salzäure, so daß 3,6 ccm der Lösung = 0,1 ccm $^n/_{10}$-Magnesiumcarbonat entsprachen.

						Oberflächenspannung
50 ccm	Wasser +	0,0 ccm =	0,0 ccm $^n/_{10}$-Mg-Carbonat	+ 2,5 ccm	Eucupinbichlorh.	113,0
46 „	„ +	3,6 „ =	0,1 „ „	+ 2,5 „	„	100,0
43 „	„ +	7,1 „ =	0,2 „ „	+ 2,5 „	„	94,0
39 „	„ +	10,7 „ =	0,3 „ „	+ 2,5 „	„	90,0
36 „	„ +	14,2 „ =	0,4 „ „	+ 2,5 „	„	78,0

und Trübung.

Einwirkung von $^n/_{10}$ Calciumcarbonat.

Die Calciumcarbonatlösung wurde in derselben Weise hergestellt, wie die des Magnesiumcarbonats. 50 ccm der Lösung titrierten gegen Methylorange 0,25 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure, so daß 20 ccm der Lösung 0,1 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung entsprachen.

						Oberflächenspannung
50 ccm	Wasser +	0,0 ccm =	0,0 ccm $^n/_{10}$-Ca-Carbonat	+ 2,5 ccm	Eucupinbichlorhydrat	113,0
30 „	„ +	20,0 „ =	0,1 „ „	+ 2,5 „	„	104,0
10 „	„ +	40,0 „ =	0,2 „ „	+ 2,5 „	„	97,0.

Aus den Tabellen, die auf Figur 1 als Kurven aufgetragen sind, ist die vom Kaliumcarbonat über das Magnesiumcarbonat zum Calciumcarbonat fallende Wirkung auf das Eucupinbichlorhydrat ersichtlich. Es entspricht das ganz der fallenden Alkalität der Hydroxyde der betref-

Digitized by Google

Indicator: Eucupin.

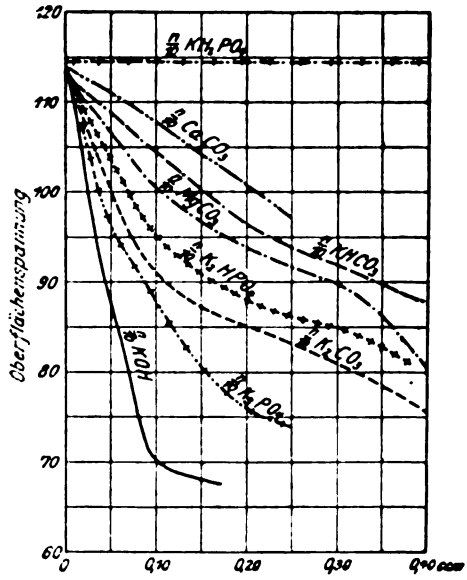


Fig. 1.

fenden Basen: Kaliumhydroxyd ⟶ Magnesiumhydroxyd ⟶ Calciumhydroxyd und dementsprechend auch Kaliumcarbonat ⟶ Magnesiumcarbonat ⟶ Calciumcarbonat. Zu gleicher Zeit sind in die Tafel noch die Kurven des primären, sekundären und tertiären Kaliumphosphats und der Kalilauge eingetragen. Die Tafel gibt somit ein anschauliches Bild der verschiedenen Alkalitätsabstufungen dieser physiologisch wichtigen Körper.

Da sich in einem natürlichen Wasser, wie schon oben betont wurde, stets freie Kohlensäure befindet, liegen die Carbonate obiger Basen nie als die sogenannten neutralen Salze, sondern stets als Bicarbonate vor, die natürlich viel schwächer alkalisch reagieren, als die ersteren.

Einwirkung von $^2/_{10}$-Kaliumbicarbonat.

Die Lösung wurde hergestellt durch Lösen von 10,02 g reinsten Salzes von Kahlbaum zum Liter.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 50 ccm Wasser.

$^2/_{10}$-Kaliumbicarb. in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	1,0	2,0	3,0
Oberflächenspannung .	111,0	96,0	88,0	86,0	85,0	79,0	75,0

Einwirkung von $^2/_{10}$-Magnesiumbicarbonat.

Die Lösung wurde in der Weise hergestellt, daß in eine in Wasser aufgeschlemmte Magnesiumcarbonatmenge mehrere Stunden Kohlensäure eingeleitet wurde und vom nichtgelösten dann abfiltriert wurde. Der

Digitized by Google

Gehalt der Lösung wurde mit $^n/_{10}$-Salzsäure und Methylorange als Indicator titriert. 10 ccm der Lösung verbrauchten 5,7 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure. Es entsprachen also 0,35 ccm obiger Lösung 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Magnesiumbicarbonat in ccm	0,00 0,0	0,35 0,2	0,70 0,4	1,05 0,6	1,40 0,8	1,75 1,0	3,50 2,0
Oberflächenspannung	110,0	102,0	97,0	94,0	92,0	90,0	88,0

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat.

Die Lösung wurde in analoger Weise wie die des Magnesiumbicarbonats hergestellt. Es verbrauchten 20 ccm 2,75 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure zur Neutralisation, so daß 1,45 ccm der Lösung 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung entsprechen.

					Oberflächenspannung
50 ccm	Wasser + 0,0 ccm	= 0,0 ccm	$^n/_{10}$-Ca-Bicarbonat	+ 2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat	111,0
50 „	„ + 1,45 „	= 0,2 „	„	+ 2,5 „ „	101,0
50 „	„ + 2,90 „	= 0,4 „	„	+ 2,5 „ „	97,0
47 „	„ + 4,35 „	= 0,6 „	„	+ 2,5 „ „	95,0
47 „	„ + 5,80 „	= 0,8 „	„	+ 2,5 „ „	94,0
47 „	„ + 7,25 „	= 1,0 „	„	+ 2,5 „ „	93,0

Es ist bei den Lösungen von Magnesium- und Calciumbicarbonat zu beachten, daß man es eigentlich nicht mit reinen Lösungen der Formel $Mg(HCO_3)_2$ und $Ca(HCO_3)_2$ entsprechend zu tun hat wie beim Kaliumbicarbonat, da sich nach der Herstellungsart stets eine gewisse Menge freier Kohlensäure, deren Mengen schwankend sein werden, gleichfalls gelöst findet, so daß ein absolut scharfer Vergleich der drei Bicarbonate nicht möglich ist. Eine ganz der Formel entsprechende Lösung herzustellen, wird nicht möglich sein, da stets eine gewisse Menge freier Kohlensäure unbedingt erforderlich ist, um das Magnesium- und Calciumbicarbonat überhaupt in Lösung zu halten. Immerhin zeigen die Tabellen, daß Magnesium- und Calciumbicarbonat in ihrer alkalischen Wirkung annähernd auf der gleichen Stufe stehen, und daß dagegen Kaliumbicarbonat bedeutend alkalischer ist. Der deutliche Abfall in der alkalischen Wirkung vom Kalisalz über das Magnesium- zum Calciumsalz, wie es bei den Carbonaten deutlich zu sehen war, ist hier nicht so erkenntlich, wenn es auch, aber erst bei den höheren Konzentrationen, zum Ausdruck kommt. Wichtig ist, daß nach den Tabellen das Kaliumbicarbonat weniger alkalisch wirkt als das sekundäre Kaliumphosphat. Die Tabellen der Bicarbonate sind als Kurven auf Figur 2 aufgetragen.

Nachdem uns die vorliegenden Tabellen über die Einwirkung der einzelnen Carbonate auf das Eucupinbichlorhydrat unterrichtet haben, soll zum Hauptthema der Arbeit, nämlich

Digitized by Google

Indicator: Eucupin.

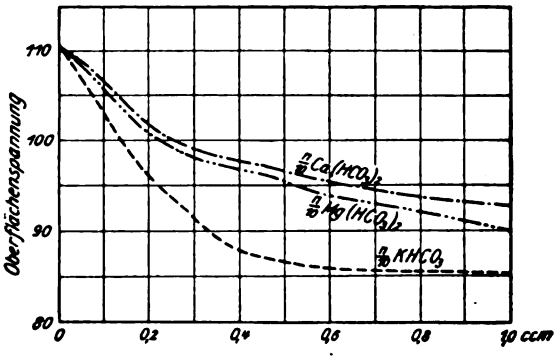


Fig. 2.

den Umsetzungen des primären Phosphats mit den Carbonaten übergegangen werden. Es wurden nur die Reaktionen der Bicarbonate, da sie allein in der Natur im Wasser vorkommen, mit dem Phosphat verfolgt.

Einwirkung von Kaliumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-prim. Phosphat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Oberflächenspannung	109,0	104,0	102,0	101,0	99,0	98,0
$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
Oberflächenspannung	98,0	98,0	97,0	96,0	95,0	94,0	94,0

Es ist ersichtlich, daß sofort beim ersten Zusatz des Bicarbonats zum primären Phosphat die Erniedrigung der Oberflächenspannung der Lösung beginnt. Es wird also trotz des großen Überschusses an primärem Phosphat sofort Eucupinbase in Freiheit gesetzt, mit anderen Worten: Das alkalische Kaliumbicarbonat, oder das in geringen Mengen nach Gleichung 1 der Einleitung entstandene sekundäre Kaliumphosphat übt, zwar beeinflußt bzw. in seiner alkalischen Wirkung abgeschwächt, in der nach ihrer Wasserstoffionenkonzentration noch sauren Lösung eine typisch alkalische Reaktion aus.

Zum Verständnis der folgenden Erörterungen seien hier noch einmal die Tabellen der Einwirkung des sekundären Phosphats allein und weiter der Gemische von primärem und sekundärem Phosphat auf das Eucupinbichlorhydrat angeführt.

Digitized by Google

Einwirkung von $^n/_{10}$-sekundärem Phosphat.

$^n/_{10}$-sek. Phosphat in ccm	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,30
Oberflächenspannung . .	112,0	100,0	95,0	90,0	88,0	85,0

$^n/_{10}$-sek. Phosphat in ccm	0,50	1,00	2,00
Oberflächenspannung . .	78,0	74,0	71,0

Einwirkung eines Gemischs von primärem und sekundärem Phosphat, erhalten durch Neutralisation von $^n/_{10}$-primärem Kaliumphosphat mit $^n/_{10}$-Kalilauge.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kalilauge in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Oberflächenspannung	111,0	103,0	100,0	98,0	96,0	95,0	93,0
$^n/_{10}$-Kalilauge in ccm	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	
Oberflächenspannung	90,0	87,0	82,0	71,0	70,0	70,0	

Vergleicht man diese Tabelle mit der der Neutralisation des primären Phosphats mit Kaliumbicarbonat, so sieht man, daß die Herabsetzung der Oberflächenspannung für dieselben Konzentrationsverhältnisse bei Bicarbonat in der Kälte nicht so stark ist wie bei Kalilauge. Das ist ohne weiteres verständlich, da die Neutralisation mit Kalilauge sich nach folgender Gleichung abspielt:

$$KH_2PO_4 + KOH = K_2HPO_4 + H_2O.$$

Das ist eine Umsetzung, die man nicht zu den sogenannten umkehrbaren Reaktionen rechnen kann, und die als Umsetzungsprodukte einen alkalischen Körper (K_2HPO_4) und Wasser liefert, während die Neutralisation des primären Phosphats mit Kaliumbicarbonat, nach der schon in der Einleitung angeführten Gleichung vor sich geht

$$KH_2PO_4 + KHCO_3 \rightleftarrows K_2HPO_4 + H_2CO_3.$$

Diese Gleichung stellt eine umkehrbare Reaktion dar und liefert als Reaktionsprodukte einen alkalischen Körper (K_2HPO_4) und einen sauren Stoff (H_2CO_3). Die als Reaktionsprodukt auftretende Kohlensäure verhindert also, daß der Oberflächenspannungsabfall ebenso groß ist bei der Einwirkung von Kaliumbicarbonat auf primäres Phosphat als bei Kalilauge.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Magnesiumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

Benutzt wurde die schon oben angegebene Lösung von Magnesiumbicarbonat, bei der 0,35 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung entsprachen.

Digitized by Google

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarbonat in ccm	0,0 0,0	0,35 0,2	0,70 0,4	1,05 0,6	1,40 0,8	1,75 1,0	2,10 1,2
Oberflächenspannung . .	109,0	105,0	103,0	101,0	100,0	99,0	99,0

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 48 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarbonat in ccm	2,45 1,4	2,80 1,6	3,15 1,8	3,50 2,0	3,85 2,2	4,20 2,4
Oberflächenspannung . .	99,0	97,0	97,0	97,0	96,0	93,0

Das Magnesiumbicarbonat wirkt nach dieser Tabelle ganz analog dem Kaliumbicarbonat, trotzdem man eine geringe Abschwächung der alkalischen Wirkung gegenüber dem Kaliumsalz hätte erwarten müssen. Eine Ausscheidung von unlöslichem Magnesiumphosphat tritt bei diesen Konzentrationen nicht ein.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

Für die Versuche wurde wieder die Calciumbicarbonatlösung verwendet, bei der 1,45 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung entsprachen.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		$^n/_{10}$-Ca-Bicarbonat ccm		Eucupinbichlorhydrat ccm	Oberflächenspannung
48	+	2,2	+ 0,0	= 0,0	+	2,5	109,0
48	+	2,2	+ 1,45	= 0,2	+	2,5	106,0
48	+	2,2	+ 2,90	= 0,4	+	2,5	104,0
45	+	2,2	+ 4,35	= 0,6	+	2,5	101,0
45	+	2,2	+ 5,80	= 0,8	+	2,5	101,0
42	+	2,2	+ 7,15	= 1,0	+	2,5	101,0
42	+	2,2	+ 8,60	= 1,2	+	2,5	101,0
39	+	2,2	+ 10,05	= 1,4	+	2,5	100,0
39	+	2,2	+ 11,50	= 1,6	+	2,5	100,0
36	+	2,2	+ 12,95	= 1,8	+	2,5	99,0
36	+	2,2	+ 14,30	= 2,0	+	2,5	99,0
33	+	2,2	+ 15,75	= 2,2	+	2,5	99,0
33	+	2,2	+ 17,20	= 2,4	+	2,5	99,0

Die Tabelle zeigt, daß das Calciumbicarbonat weniger alkalisch reagiert als das Magnesiumbicarbonat. Auffällig ist, daß der Oberflächenspannungsabfall so gut wie vollständig von einer Menge von 0,6 ccm $^n/_{10}$-Bicarbonat aufgehalten wird, eine Tatsache, die sich auch schon bei dem Magnesiumbicarbonat, wenn auch nicht so ausgesprochen, bemerkbar macht. Den Grund vermuten wir in folgendem. Das sich nach der Gleichung 3 der Einleitung bildende sekundäre Calciumphos-

Digitized by Google

phat ist ein unlöslicher Körper, der sich allerdings in der Kälte bei den Konzentrationsverhältnissen der obigen Tabelle nicht ausscheidet, wohl aber selbst bei der Einwirkung geringer Mengen von Calciumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat beim Kochen. Man kann nun annehmen, daß sich in der Kälte der unlösliche Körper, das sekundäre Calciumphosphat, auch bildet, allerdings sich noch nicht ausscheidet, sondern in kolloidaler Form noch in Pseudolösung ist. In diesem Fall kann er auch keine alkalische Reaktion mehr ausüben, und trotzdem ja Wasserstoffionen von der linken Seite der Gleichung durch Überführung des primären Phosphats in sekundäres Calciumphosphat verschwinden, werden andererseits durch die freiwerdende Kohlensäure auf der rechten Gleichungsseite neue Wasserstoffionen gebildet, so daß sich, da sowohl primäres Phosphat als auch Kohlensäure schwache Säuren sind, die Alkalität und damit auch die Oberflächenspannung der Lösung wenig ändert. Ganz ähnlich liegen wohl auch die Verhältnisse beim sekundären Magnesiumphosphat. Der Beweis für die angenommene kolloidale Natur der sekundären Phosphate ließe sich eventuell durch das Ultramikroskop oder das Ultrafilter erbringen. Wir werden später darauf zurückkommen.

Sind mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator die alkalischen Eigenschaften der Phosphat-Carbonatsysteme verfolgt worden, so sollen jetzt mit Natriumundecylat in analoger Weise wie bei den Gemischen von primärem und sekundärem Phosphat in der vorigen Mitteilung die sauren Reaktionen verfolgt werden.

Zum Vergleich sei die Tabelle der Einwirkung von Gemischen von primärem und sekundärem Kaliumphosphat auf Natriumundecylat noch einmal angeführt.

5 ccm Natriumundecylat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Kaliumphosphat + 48 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Lauge in ccm . .	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Oberflächenspannung	70,0	93,7	102,7	107,0	109,3	113,3	114,0

Es folgen nun die Tabellen der Einwirkungen der drei Bicarbonate auf das primäre Kaliumphosphat mit Natriumundecylat als Indicator.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

5 ccm Natriumundecylat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 47 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Oberflächenspannung	71,0	86,0	97,0	102,0	105,0	107,0	108,0
$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	
Oberflächenspannung	109,0	110,0	111,0	112,0	112,0	112,0	

Digitized by Google

In dieser Tabelle zeigt sich ein viel langsameres Ansteigen der Oberflächenspannung bis zum Wasserwert als bei der Neutralisation von primärem Kaliumphosphat mit Kalilauge. Während bei der Neutralisation mit Kalilauge der Wasserwert schon bei einem Zusatz von 0,1 ccm $^n/_{10}$-Lauge erreicht ist, also alle Acidität verschwunden ist, wird bei dem Zusatz von Kaliumbicarbonat der Wasserwert erst bei 2,0 ccm erreicht; das ist ein ganz bedeutender Unterschied. Im zweiten Falle hält die nach Gleichung 1 der Einleitung sich bildende Kohlensäure das Medium länger sauer, also macht aus dem Natriumundecylat länger Undecylsäure frei, als wenn, wie bei der Neutralisation mit Kalilauge, an Stelle der Kohlensäure als Umsetzungsprodukt Wasser entsteht.

Daß die freie Kohlensäure in der Tat ziemlich sauer auf Natriumundecylat einwirkt, zeigt der folgende Versuch:

Es wurde in destilliertes Wasser längere Zeit ein Kohlensäurestrom eingeleitet und dann das mit Kohlensäure gesättigte Wasser einen Tag stehen gelassen, um die nicht gelöste Kohlensäure so weit wie möglich entweichen zu lassen. Der Gehalt der Lösung an Säure wurde mit $^n/_{10}$-Natronlauge und Phenolphthalein als Indicator titriert. 25 ccm der Lösung verbrauchten 3,5 ccm $^n/_{10}$-Lauge. Da der Umschlag mit Phenolphthalein schon erfolgt, nachdem sämtliche H_2CO_3 in $NaHCO_3$ übergeführt ist, eigentlich schon etwas früher, da reine Natriumbicarbonatlösung schon Phenolphthalein rötet und nicht erst die erste Spur entstehenden sekundären Carbonats, entsprachen die 25 ccm Lösung $2 \cdot 3{,}5 = 7{,}0$ ccm einer $^n/_{10}$-Kohlensäurelösung.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kohlensäure auf Natriumundecylat.

										Oberflächenspannung
47 ccm	Wasser	+	0,0 ccm	=	0,0 ccm	$^n/_{10}$-Kohlensäure	+	5 ccm	Na-Undecylat	113,0
47 „	„	+	1,8 „	=	0,5 „	„	+	5 „	„	98.0
47 „	„	+	3,6 „	=	1,0 „	„	+	5 „	„	90,0
43 „	„	+	5,4 „	=	1,5 „	„	+	5 „	„	83,0
43 „	„	+	7,2 „	=	2,0 „	„	+	5 „	„	79,0
40 „	„	+	9,0 „	=	2,5 „	„	+	5 „	„	73,0
40 „	„	+	10,8 „	=	3,0 „	„	+	5 „	„	73,0

Stellen wir daneben die Einwirkung von $^n/_{10}$-primärem Phosphat auf Natriumundecylat, so findet man, daß die Wirkung der Kohlensäure schwächer ist, aber ungefähr der Größenordnung des primären Phosphats angehört.

Einwirkung von $^n/_{10}$-primärem Phosphat auf Natriumundecylat.

5 ccm Natriumundecylat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-prim. Phosphat in ccm	0,0	0,2	0,4	1,0	2,0	3,0
Oberflächenspannung . .	113,3	100,0	95,7	85,7	74,6	61,2

Digitized by Google

Indicator: Undecylsäure.

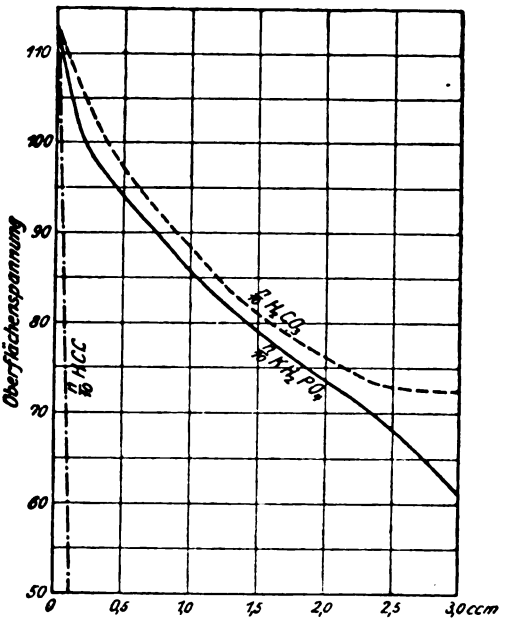


Fig. 3.

Um die verschieden saure Wirkung von primärem Phosphat und freier Kohlensäure sichtbar zu machen, sind die Tabellen noch einmal als Kurven auf Figur 3 aufgetragen. Zum Vergleich ist noch die Wirkung der Salzsäure auf das Natriumundecylat mit eingezeichnet. Es ergibt sich ein sehr anschauliches Bild.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Magnesiumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

Von der Magnesiumbicarbonatlösung entsprachen wieder 0,35 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

5 ccm Na-Undecylat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 47,5 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarb. in ccm	0,00 0,0	0,35 0,2	0,70 0,4	1,05 0,6	1,40 0,8	1,75 1,0	2,10 1,2
Oberflächenspannung .	70,0	88,0	96,0	98,0	101,0	102,0	103.0

5 ccm Na-Undecylat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-prim. Phosphat + 45,0 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarb. in ccm	2,45 1,4	2,80 1,6	3,15 1,8	3,50 2,0	3,85 2,2	4,20 2,4
Oberflächenspannung .	104,0	104,0	105,0	106,0	106,0	106,0

Digitized by Google

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat in der Kälte.

Von der Calciumbicarbonatlösung entsprachen 2,3 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Ca-Bicarbonat ccm		Na-Undecylat ccm	Oberflächenspannung
45	+	2,2	+	0,0	=	0,0	+	5	70,0
45	+	2,2	+	2,3	=	0,2	+	5	88,0
45	+	2,2	+	4,6	=	0,4	+	5	96,0
41	+	2,2	+	6,9	=	0,6	+	5	98,0
41	+	2,2	+	9,1	=	0,8	+	5	100,0
36	+	2,2	+	11,4	=	1,0	+	5	101,0
36	+	2,2	+	13,7	=	1,2	+	5	102,0
32	+	2,2	+	15,9	=	1,4	+	5	102,0
32	+	2,2	+	18,2	=	1,6	+	5	103,0
27	+	2,2	+	20,5	=	1,8	+	5	103,0
27	+	2,2	+	22,8	=	2,0	+	5	102,0
23	+	2,2	+	25,1	=	2,2	+	5	102,0
23	+	2,2	+	27,4	=	2,4	+	5	102,0

Vergleicht man die drei Carbonate untereinander in ihrer Wirkung auf das Natriumundecylat, so sieht man, daß durch das Kaliumbicarbonat die saure Wirkung des primären Phosphats am schnellsten aufgehoben wird und die Reaktion bis zum Verschwinden jeder sauren Reaktion geht, der Oberflächenspannungswert der Lösung, also den Wasserwert, erreicht. Anders liegen die Verhältnisse beim Magnesium- und Calciumbicarbonat. Auch hier geht die Neutralisation bei den ersten Mengen zugesetzten Erdalkalibicarbonats analog derjenigen durch Alkalibicarbonat, bleibt dann aber zurück und erreicht nie den Wasserwert. Es bleibt also eine saure Reaktion stets erhalten. Diese ist bei dem Calciumbicarbonat größer als beim Magnesiumbicarbonat; denn hier geht die Neutralisation nur bis zu dem Säurewerte 102,0, bei dem letzteren dagegen bis 106,0.

Es ist diese Erscheinung analog denselben Titrationen mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator. Auch hier nahm die Alkalität bei Neutralisation des primären Phosphats mit Erdalkalibicarbonaten von einer bestimmten Stelle an nicht mehr merklich zu, während das beim Alkalibicarbonat nicht in dem auffälligen Maße der Fall war.

Die Erklärung für diese Erscheinung liegt wahrscheinlich an der kolloidalen Natur des gebildeten Calcium- und Magnesiumphosphats, worauf oben schon ausführlich eingegangen worden ist.

Sämtliche angeführten Tabellen der Einwirkung der drei Bicarbonate auf primäres Phosphat in der Kälte, sowohl mit Eucupinbichlorhydrat, als auch Natriumundecylat als Indicator sind als Kurven in

Digitized by Google

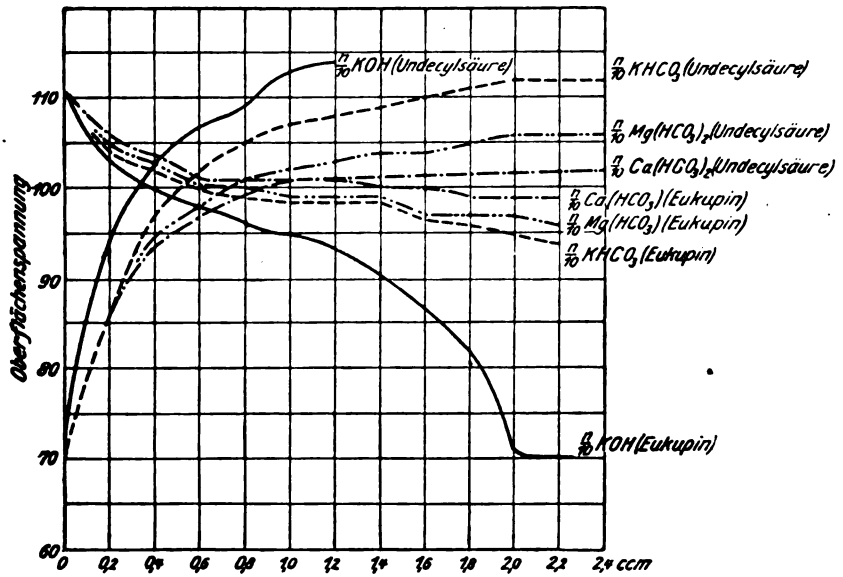


Fig. 4.

Figur 4 eingetragen. Zur Erklärung ist nicht viel hinzuzufügen, da diese für sich allein sprechen.

Die amphotere Reaktion der Phosphatcarbonatgemische ist wieder sehr deutlich zu sehen. Sie umfaßt bei den Erdalkalibicarbonaten den ganzen Konzentrationsbereich.

Charakteristisch für die Bicarbonatkurven (Eucupin) ist das immer weitere Auseinanderweichen von der Kalilaugekurve und der verhältnismäßig gleichmäßig fallende Verlauf der ersteren im Gegensatz zu dem starken Abfall der letzteren bei höheren Konzentrationen. Es tritt dadurch deutlich die immer stärker hemmende Wirkung der frei werdenden Kohlensäure in Erscheinung, während bei der Kalilauge dieses die Alkalität mildernde Moment fehlt und infolge einer stärkeren Abnahme des sauren primären Phosphats die alkalische Wirkung des entstandenen sekundären Phosphats immer stärker zum Ausdruck kommt.

Das gleichzeitige Reagieren des Phosphatcarbonatsystems auf Natriumundecylat und Eucupinbichlorhydrat zeigt wieder, wie bei dem System primäres Phosphat — sekundäres Phosphat, die amphoteren Eigenschaften derartiger Gemische. Man kann also in diesen Lösungen zu gleicher Zeit eine Alkalität und eine Acidität bestimmen. Man muß sich bei diesen Betrachtungen etwas von alten Anschauungen frei machen; denn es ist eine neue Vorstellung, die aber mit logischer Konsequenz nicht nur aus unseren Untersuchungen, sondern auch aus Versuchen J. Traubes an physiologischen Flüssigkeiten hervorgeht. Zu welchen neuartigen Gedankengängen diese Reaktionen bei der Anwen-

Digitized by Google

dung auf physiologische Vorgänge führen, darauf soll in einer späteren Arbeit eingegangen werden.

Haben wir mit den angeführten Versuchen die Reaktionen zwischen dem primären Kaliumphosphat und den drei Bicarbonaten in der Kälte verfolgt, also den Gleichgewichtszustand durch die neuen Titrationsmethoden festgelegt, wie er sich aus den Gleichungen 1, 2 und 3 der Einleitung ergibt, so gehen wir jetzt dazu über, die Reaktionen durch Kochen zu beeinflussen.

Der Einfluß und die Störung durch das Kochen auf den in der Kälte eingetretenen Gleichgewichtszustand im Sinne der Gleichung 1

$$KH_2PO_4 + KHCO_3 \rightleftarrows K_2HPO_4 + H_2CO_3$$

liegt, wie dort schon betont wurde, darin, daß die Kohlensäure beim Kochen ausgetrieben wird und so die Reaktion quantitativ im Sinne des oberen Pfeils verlaufen muß.

Praktisch spielen sich die Reaktionen in der Brauerei, wenn wir von den Vorgängen im wachsenden Gerstenkorn absehen, derentwegen auch die Umsetzungen in der Kälte verfolgt werden mußten, in der Siedehitze ab, da die Würze lange Zeit gekocht wird und sich die Verhältnisse zwischen primärem Phosphat und Carbonat demgemäß einstellen werden.

Die Versuche wurden zunächst in der Weise angestellt, daß die Mischungen des primären Phosphats mit den Bicarbonaten 5 Minuten gekocht auf das ursprüngliche Volumen wieder aufgefüllt wurden und dann auf Zimmertemperatur abkühlten. Darauf wurde der capillaraktive Indicator zugefügt. In den Fällen, bei denen sich, wie beim Calciumbicarbonat, unlösliche, in der Kälte nicht reversible Niederschläge von Erdalkaliphosphaten ausschieden, wurde nach dem Abkühlen von diesen abfiltriert und dann erst der Indicator zugesetzt.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat auf primäres Kaliumphosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten).

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kaliumbicarb. in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Oberflächenspannung . .	110,0	106,0	101,0	99,0	96,0	96,0	93,0
$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2		
Oberflächenspannung	89,0	89,0	88,0	88,0	87,0		

Vergleichen wir diesen Versuch mit dem der Einwirkung des Kaliumbicarbonats auf das primäre Phosphat in der Kälte, so sieht man, daß die Oberflächenspannungsausschläge größer geworden sind, daß also die Flüssigkeit nach dem Kochen auch alkalischer geworden ist. Das war

Digitized by Google

nach unseren früheren Überlegungen zu erwarten. Andererseits ist die Umsetzung, der Theorie entsprechend, nicht weit genug gegangen; denn es mußte ja in der Hitze das Kaliumbicarbonat auf das primäre Phosphat genau so wirken, wie Kalilauge. Das ist hier nicht der Fall; denn nach der Tabelle auf Seite 93 setzen sich 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat mit 2,2 ccm $^n/_{10}$-Lauge bis zu einem Ausschlag der Oberflächenspannung von 70,0 mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator um, während hier die Umsetzung nur bis 87,0 gekommen ist, also ein weit geringerer Alkalitätsgrad erreicht wurde. Das konnte nur darauf zurückzuführen sein, daß 5 Minuten Kochzeit nicht ausgereicht hatten, die gesamte freiwerdende Kohlensäure zu entfernen. Es wurden deshalb 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat mit 2,2 ccm $^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat am Rückflußkühler 30 Minuten gekocht und nach dem Abkühlen die Oberflächenspannung mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator gemessen. Sie war jetzt auf 73,0 gesunken, so daß in der Tat fast derselbe Wert, wie mit Kalilauge als Neutralisationsmittel, erreicht worden ist. Bei längerem Kochen wirkt also Kaliumbicarbonat ebenso auf primäres Phosphat ein wie Lauge.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Magnesiumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten).

Von der Magnesiumbicarbonatlösung entsprachen 0,35 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 50 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarbonat in ccm	0,00 0,0	0,35 0,2	0,70 0,4	1,05 0,6	1,40 0,8	1,75 1,0
Oberflächenspannung . .	110,0	106,0	104,0	102,0	100,0	98,0

2,5 ccm Eucupinbichlorhydrat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 48 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Mg-Bicarbonat in ccm	2,10 1,2	2,45 1,4	2,80 1,6	3,15 1,8	3,50 2,0	3,85 2,2
Oberflächenspannung . .	95,0	93,0	90,0	89,0	88,0	87,0

Vom Zusatz 1,8 ccm Magnesiumbicarbonat ab trat beim Kochen eine Trübung ein, die sich aber beim Abkühlen wieder vollkommen auflöste bis auf die höchste Konzentration von 2,2 ccm Bicarbonat.

Auch hier ist durch das Kochen, wie das theoretisch zu erwarten war, die Alkalität erhöht worden. Um festzustellen, ob eine längere Kochdauer die Alkalität vergrößern würde, wurden 48 ccm Wasser + 2,2 ccm $^n/_{10}$-primäres Phosphat + 3,85 ccm = 2,2 ccm $^n/_{10}$-Magnesiumbicarbonat 30 Minuten am Rückflußkühler gekocht, abkühlen lassen, der Niederschlag abfiltriert und Eucupinbichlorhydrat (2,5 ccm) hinzugesetzt. Die Oberflächenspannung betrug jetzt 85,0, war also kaum gesunken. Die Umsetzung war demnach nach einer Kochdauer von 5 Minuten

Digitized by Google

praktisch quantitativ im Sinne des oberen Pfeils der diesbezüglichen Gleichung verlaufen.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (5 Minuten Kochdauer).

Von der Calciumbicarbonatlösung entsprachen 1,0 ccm 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Ca-Bicarbonat ccm		Eucupinbichlorhydrat ccm	Oberflächenspannung
50	+	2,2	+	0,0	=	0,0	+	2,5	109,0
50	+	2,2	+	1,0	=	0,2	+	2,5	105,0
50	+	2,2	+	2,0	=	0,4	+	2,5	102,0
49	+	2,2	+	3,0	=	0,6	+	2,5	100,0

Von 0,6 ccm Bicarbonat ab erfolgt Ausscheidung von unlöslichem Calciumphosphat, das stets nach dem Abkühlen abfiltriert wurde.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Ca-Bicarbonat ccm		Eucupinbichlorhydrat ccm	Oberflächenspannung
48	+	2,2	+	4,0	=	0,8	+	2,5	99,0
47	+	2,2	+	5,0	=	1,0	+	2,5	98,0
46	+	2,2	+	6,0	=	1,2	+	2,5	96,0
45	+	2,2	+	7,0	=	1,4	+	2,5	95,0
44	+	2,2	+	8,0	=	1,6	+	2,5	96,0
43	+	2,2	+	9,0	=	1,8	+	2,5	96,0
42	+	2,2	+	10,0	=	2,0	+	2,5	96,0
41	+	2,2	+	11,0	=	2,2	+	2,5	95,0

Auch beim Calciumbicarbonat wird durch das Kochen die Alkalität des Phosphatcarbonatgemisches gegenüber der der nicht gekochten Lösung vermehrt; allerdings reagiert es nicht so alkalisch wie die Umsetzungen mit Magnesiumbicarbonat. Im allgemeinen kann man bei allen diesen Reaktionen die Abstufung Kaliumbicarbonat ⟶ Magnesiumbicarbonat ⟶ Calciumbicarbonat in fallender alkalischer Wirkung feststellen.

Auch nach dem Kochen zeigt sich wieder, sowohl bei der Umsetzung von Magnesium- als auch Calciumbicarbonat mit primärem Phosphat ein Punkt, bei dem trotz weiteren Zusatzes der alkalischen Bicarbonate kaum eine merkliche weitere Zunahme der Alkalität zu merken ist. Die Erscheinung ist zunächst auffällig. Nehmen wir an, daß sich das nach der bekannten Gleichung 2 der Einleitung

$$2\,KH_2PO_4 + Ca(HCO_3)_2 \rightleftarrows CaHPO_4 + K_2HPO_4 + H_2CO_3$$

bildende sekundäre Phosphat quantitativ unlöslich ausscheidet bzw. in kolloidaler Form keine alkalische Wirkungen mehr ausüben kann, so bildet sich doch stets zur Hälfte ein löslicher Körper mit alkalischen Eigenschaften, das sekundäre Kaliumphosphat, und ein Körper saurer

Digitized by Google

Natur, die Kohlensäure, verflüchtigt sich. Die Flüssigkeit müßte also gleichmäßig zunehmend alkalischer werden. Das wäre der Fall, wenn die Reaktion in der Tat bei Gleichung 2 stehen bleiben würde. Nun setzt sich aber beim Kochen bei bestimmten Konzentrationsverhältnissen das entstandene sekundäre Calciumphosphat in folgender Weise um

$$4\,CaHPO_4 \rightleftarrows Ca_3(PO_4)_2 + CaH_2(PO_4)_2,$$

so daß sich unlösliches alkalisches tertiäres Phosphat und ein saurer Körper, das primäre Salz, bildet. Das von diesem Zeitpunkt an hinzugefügte Calciumbicarbonat wird nun immer wieder verbraucht, um das auf der rechten Seite der Gleichung neu entstehende primäre Calciumphosphat in sekundäres bzw. tertiäres Salz überzuführen nach folgender Gleichung:

$$CaH_4(PO_4)_2 + 2\,Ca(HCO_3)_2 = Ca_3(PO_4)_2 + [2\,H_2CO_3]\ \text{flüchtig}.$$

Es wird also in der Tat die Alkalität der Lösung trotz Zusatzes des alkalischen Bicarbonats nicht bedeutend steigen.

Wie muß man sich die Umsetzung des Calciumbicarbonats mit dem primären Kaliumphosphat in der Hitze vorstellen?

$$2\,KH_2PO_4 + Ca(HCO_3)_2 \rightleftarrows CaHPO_4 + K_2HPO_4 + [2\,H_2CO_3].$$

Was sagt diese Formel eigentlich aus? Sie sagt, wenn den Molekulargewichten äquivalente Mengen der Körper vorhanden sind, so setzt sich die Gleichung in der Hitze, da die Kohlensäure flüchtig ist, quantitativ im Sinne des oberen Pfeiles um, vorausgesetzt, daß die entstehenden Reaktionsprodukte sekundäres Calciumphosphat und sekundäres Kaliumphosphat kochbeständig sind. Daß das sekundäre Kalisalz das ist, nehmen wir an, trotzdem eine Bildung

$$2\,K_2HPO_4 \rightleftarrows K_3PO_4 + KH_2PO_4$$

möglich wäre, die nur nicht festzustellen ist, da beide Produkte leicht löslich sind. Nicht kochbeständig ist das sekundäre Calciumphosphat — wohlgemerkt, es handelt sich augenblicklich stets um die einzelne Komponente allein in wäßriger Lösung oder Aufschlemmung —; denn es bildet sich, wie schon oben gesagt

$$4\,CaHPO_4 \rightleftarrows Ca_3(PO_4)_2 + CaH_4(PO_4)_2.$$

Kehren wir jetzt zu der ersten Formel zurück. Wie spielen sich die Vorgänge ab, wenn man zu dem primärem Kaliumphosphat nicht äquimolekulare Mengen zusetzt, sondern z. B. im Verhältnis zum primären Phosphat geringere Mengen? Es ist zunächst sicher, daß aller vorhandene Kalk in die sekundäre Phosphatverbindung übergeführt wird. Daß das gesamte Erdalkalicarbonat in ein Salz der Phosphorsäure übergeht, liegt an der Kochunbeständigkeit der Kohlensäure. Es wird also in der Lösung vorhanden sein unlösliches, sekundäres Calciumphosphat in feinster, noch beinahe kolloidaler Verteilung, sekundäres Kaliumphosphat und ein Überschuß von primärem Kaliumphosphat. Kann man annehmen, daß bei einem Überschuß des sauren Phosphats

Digitized by Google

jetzt das sekundäre Calciumphosphat die Umsetzung in primäres und tertiäres Salz in der Hitze eingeht? Das ist unwahrscheinlich, da es nicht vorstellbar ist, daß ein tertiärer Körper in merklichen Mengen neben einem Überschuß an primärem vorhanden sein kann. Vom Standpunkt der Alkalität würde das also heißen: Es wird eine Menge Acidität an primärem Phosphat vernichtet, die quantitativ der zugesetzten Menge an Calciumbicarbonat entspricht, und es entsteht zur einen Hälfte ein löslicher alkalisch reagierender Körper, das sekundäre Kaliumphosphat und ein unlöslicher alkalischer Körper, das sekundäre Calciumphosphat.

Wird nun allmählich die Menge des Calciumbicarbonats vermehrt, so wird damit der Überschuß an primärem Kaliumphosphat immer geringer, und es ist immer mehr die Möglichkeit gegeben, daß sich das entstandene sekundäre Calciumphosphat wenigstens zum Teil in tertiäres und primäres Salz umsetzt, mit anderen Worten: Je größer die Menge des zugesetzten Calciumbicarbonats wird — es handelt sich immer um Mengen, die unter den äquimolekularen stehen —, um so weniger wird dieses eine seiner absoluten Menge entsprechende Menge primäres Salz vernichten. Dadurch, daß die Umsetzung des sekundären Salzes zu primärem und tertiärem durch den weiteren Calciumbicarbonatzusatz immer weitgehender ermöglicht wird, vernichtet das neu hinzugefügte Erdalkalicarbonat immer weniger Acidität an primärem Kaliumphosphat und schafft immer weniger lösliches sekundäres Kaliumphosphat. Es liegt das daran, daß das alkalisch reagierende Calciumbicarbonat in immer weitgehenderem Maße zur Bildung von tertiärem Calciumphosphat aus sekundärem bzw. durch Spaltung entstandenem primärem herangezogen wird, also zur Überführung eines schon unlöslichen, alkalischen, sekundären Salzes in ein unlösliches, alkalisches tertiäres Salz, ein Prozeß, der, da beide Körper unlöslich sind, mit keiner Vermehrung der Alkalität verbunden ist, sondern nur dazu dient, die alkalische Wirkung weiterer Mengen Calciumbicarbonats unschädlich zu machen.

Zusammengefaßt besagen die obigen Ausführungen: Die alkalische Wirksamkeit des Calciumbicarbonats und wahrscheinlich auch des Magnesiumbicarbonats ist nicht proportional der absoluten zugesetzten Menge, also keine lineare Funktion der Menge an Bicarbonat, sondern mit wachsenden Mengen fällt die Alkalitätswirkung des Salzes, so daß größere Mengen ihrer absoluten Menge entsprechend nicht so alkalisch wirken wie kleine. Eine größere Menge Carbonat wirkt stets alkalischer, als eine kleine, aber nicht proportional der absoluten Menge.

Es sollen nun die sauren Eigenschaften der Phosphatcarbonatgemische beim Kochen durch Benutzen von Natriumundecylat als Indicator statt Eucupinbichlorhydrat verfolgt werden.

Digitized by Google

Einwirkung von $^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten).

5 ccm Natriumundecylat + 2,2 ccm $^n/_{10}$-prim. Phosphat + 48 ccm Wasser.

$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Oberflächenspannung	68,0	89,0	101,0	106,0	108,0	111,0

$^n/_{10}$-Kaliumbicarbonat in ccm	1,2	1,4	1,6
Oberflächenspannung	113,0	113,0	113,0

Vergleicht man mit dieser Tabelle diejenige derselben Umsetzung in der Kälte, so zeigt sich, daß beim Kochen viel eher der Wasserwert, nämlich schon beim Zusatz von 1,2 ccm $^n/_{10}$-Bicarbonat, d. h. das Aufhören jeder sauren Reaktion, erreicht wird, als in der Kälte, wo zur Erreichung dieses Punktes 2,0 ccm $^n/_{10}$-Bicarbonat notwendig sind. Es liegt das bekanntlich an der Entfernung der Kohlensäure durch das Kochen aus der Lösung.

Mit Magnesiumbicarbonat wurde der Versuch nicht durchgeführt, da er kaum Neues zeigen konnte, nur mit Calciumbicarbonat wurde er wiederholt.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten).

1,0 ccm der Calciumbicarbonatlösung entsprachen 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Calcium-bicarbonat ccm		Natrium undecylat ccm	Ober-flächen-spannung
48	+	2,2	+	0,0	=	0,0	+	5	69,0
48	+	2,2	+	1,0	=	0,2	+	5	87,0
48	+	2,2	+	2,0	=	0,4	+	5	87,0
47	+	2,2	+	3,0	=	0,6	+	5	88,0
46	+	2,2	+	4,0	=	0,8	+	5	90,0
45	+	2,2	+	5,0	=	1,0	+	5	95,0
44	+	2,2	+	6,0	=	1,2	+	5	103,0
43	+	2,2	+	7,0	=	1,4	+	5	105,0
42	+	2,2	+	8,0	=	1,6	+	5	108,0
41	+	2,2	+	9,0	=	1,8	+	5	110,0
40	+	2,2	+	10,0	=	2,0	+	5	112,0
39	+	2,2	+	11,0	=	2,2	+	5	113,0

Bei der Umsetzung des Calciumbicarbonats mit dem primären Phosphat in der Kälte hatte sich gezeigt, daß die sauren Eigenschaften der Lösung innerhalb unseres Konzentrationsbereichs überhaupt nicht aufhörten; denn bei einem Oberflächenspannungsausschlag von 102,0

Digitized by Google

fand kein weiteres Ansteigen bis zum Wasserwert statt, weil die freie Kohlensäure der Flüssigkeit stets saure Eigenschaften zuerteilt.

Wie zu erwarten, wird beim Kochen der Wasserwert erreicht, die Lösung verliert also jede saure Reaktion infolge der Austreibung der Kohlensäure beim Kochen.

Bei dem gleichen Versuch mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator war die alkalische Reaktion, wie oben länger ausgeführt wurde, zu einem fast vollständigen Stillstand gekommen.

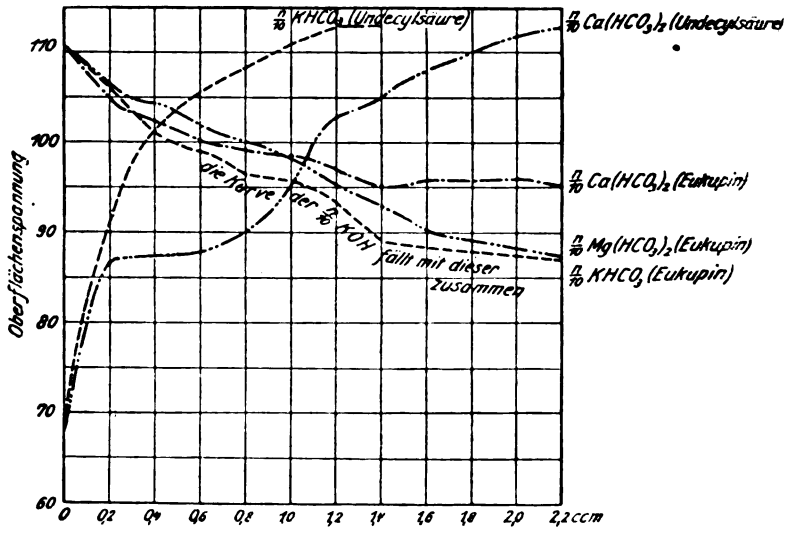


Fig. 5.

Auch die Tabellen der Umsetzung zwischen den Carbonaten und dem primären Phosphat beim Kochen sind wieder als Kurven aufgetragen, und zwar auf Figur 5. Vergleicht man die Kurven mit denen der Tafel 4, so sieht man die deutliche Senkung derselben in alkalischer Beziehung (Eucupinbichlorhydrat) und die Hebung in saurer Beziehung (Natriumundecylat). Die Alkalität hemmende und Säure vermehrende Wirkung der Kohlensäure ist verschwunden.

Zunächst auffällig ist der geknickte Verlauf der Calciumbicarbonatkurven. Es hängt das mit der Ausscheidung von unlöslichem Calciumphosphat zusammen, eine Erscheinung, die den gleichmäßigen Verlauf der Alkalitäts- und Aciditätskurven stört.

Bei den vorliegenden Versuchsreihen der Einwirkung von Calciumbicarbonat auf das Phosphat wurde der in der Hitze entstandene Niederschlag von sekundärem bzw. tertiärem Calciumphosphat nicht in der Hitze, sondern erst nach dem Abkühlen abfiltriert, Es war nun möglich, besonders im Falle der Bildung von tertiärem Phosphat, daß das

Digitized by Google

in jedem Falle noch vorhandene primäre Salz — denn unser höchster Kalkzusatz in Form von Bicarbonat reicht gerade aus, um sämtliches primäres Phosphat in sekundäres Salz, aber nicht in tertiäres überzuführen — eine weitgehende Reversion oder Auflösung der unlöslichen Phosphate in der Kälte herbeiführen und so eine Steigerung der Alkalität eintreten konnte. Ob das in der Tat der Fall ist, mußte sich feststellen lassen, wenn das entstandene unlösliche Phosphat sofort heiß abfiltriert wurde. Bei der Magnesia ließ sich das nicht ausführen, weil die in der Hitze bei unseren Konzentrationsverhältnissen entstandene Trübung durch gewöhnliche quantitative Filter nicht filtrierbar war.

Im Falle des Calciumbicarbonats wurde nach einer Kochdauer von fünf Minuten der Inhalt wieder mit kochendem Wasser auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt und dann filtriert. Nach dem Abkühlen wurde der Indicator zugegeben.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten, Niederschlag heiß abfiltriert, Indicator: Eucupinbichlorhydrat).

1,1 ccm Calciumbicarbonatlösung entsprachen 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Calcium-bicarbonat ccm		Eucupinbi-chlorhydrat ccm	Ober-flächen-spannung
50	+	2,2	+	0,0	=	0,0	+	2,5	109,0
50	+	2,2	+	1,1	=	0,2	+	2,5	105,0
50	+	2,2	+	2,2	=	0,4	+	2,5	105,0
49	+	2,2	+	3,3	=	0,6	+	2,5	105,0
48	+	2,2	+	4,4	=	0,8	+	2,5	103,0
47	+	2,2	+	5,5	=	1,0	+	2,5	100,0
46	+	2,2	+	6,6	=	1,2	+	2,5	99,0
45	+	2,2	+	7,7	=	1,4	+	2,5	98,0
44	+	2,2	+	8,8	=	1,6	+	2,5	99,0
43	+	2,2	+	9,9	=	1,8	+	2,5	98,0
42	+	2,2	+	11,0	=	2,0	+	2,5	96,0
41	+	2,2	+	12,1	=	2,2	+	2,5	96,0

Man sieht, daß bis auf die geringen Unterschiede im Anfang keine zwischen dem heiß und kalt filtrierten Versuch bestehen. Es ist nicht notwendig, daß, selbst wenn eine Reversion beim Abkühlen eintritt, die Alkalität der Lösung zunehmen muß. Nach dem Kochen werden sich in der Flüssigkeit unter anderen Bestandteilen auch folgende Komponenten befinden: tertiäres Calciumphosphat $Ca_3(PO_4)_2$ und primäres Calciumphosphat $CaH_4(PO_4)_2$. Setzt zwischen diesen beiden Körpern die Reversion ein, so geht das nach folgender Gleichung vor sich:

$$Ca_3(PO_4)_2 + CaH_4(PO_4)_2 = 4\,CaHPO_4.$$

Es verschwindet ein saurer Körper, aber es bildet sich kein löslicher alkalischer. Die Acidität nimmt ab, ohne daß Alkalität entsteht.

Digitized by Google

Die letztere Tatsache beweisen die beiden Versuche (heiß und kalt filtriert) mit Eucupinbichlorhydrat als Indicator.

Daß die Acidität der Lösung größer ist in dem Falle der heißen Filtration der abgeschiedenen Calciumphosphate, als dem der kalten, zeigt der folgende Versuch mit Natriumundecylat als Indicator.

Einwirkung von $^n/_{10}$-Calciumbicarbonat auf primäres Phosphat beim Kochen (Kochdauer 5 Minuten, heiß filtriert, Indicator: Natriumundecylat).

1,05 ccm der Calciumbicarbonatlösung entsprachen 0,2 ccm einer $^n/_{10}$-Lösung.

Wasser ccm		$^n/_{10}$-prim. Phosphat ccm		ccm		$^n/_{10}$-Calcium-bicarbonat ccm		Natrium-undecylat ccm	Ober-flächen-spannung
48	+	2,2	+	0,0	=	0,0	+	5	69,0
48	+	2,2	+	1,05	=	0,2	+	5	87,0
47	+	2,2	+	3,15	=	0,6	+	5	88,0
45	+	2,2	+	5,25	=	1,0	+	5	95,0
43	+	2,2	+	7,35	=	1,4	+	5	99,0
41	+	2,2	+	9,45	=	1,8	+	5	106,0
39	+	2,2	+	11,55	=	2,2	+	5	108.0

Vergleicht man diesen Versuch mit demjenigen, bei dem das unlösliche Phosphat erst nach dem Abkühlen abfiltriert wurde, so sieht man einen geringen Unterschied. Bei dem letzteren wird der Wasserwert erreicht, also jede saure Reaktion verschwindet; das ist hier nicht der Fall. Die Reaktion der Lösung ist bei dem heiß filtrierten Versuch stets saurer — abgesehen von den ersten Gliedern der Versuchsreihe —, als bei dem entsprechenden kalt filtrierten Versuch. Eine ganz geringe Reversion findet also in der Tat innerhalb der 30 Minuten, während denen die Abkühlung erfolgt, statt, und die äußert sich in der vermuteten Weise: Verringerung der Acidität ohne gleichzeitige Steigerung der Alkalität.

Zusammenfassung.

1. In ihrer alkalischen Wirkung auf Eucupinbichlorhydrat zeigen die Carbonate des Kaliums (bzw. Natriums), Magnesiums und Calciums die fallende Reihe Kaliumcarbonat ⟶ Magnesiumcarbonat ⟶ Calciumcarbonat. Analog verhalten sich die entsprechenden Bicarbonate.

2. Bei der Einwirkung der drei Carbonate in der Kälte auf primäres Kaliumphosphat zeigt sich, daß die Carbonate sich bis zu einem gewissen Gleichgewichtszustand mit dem Phosphat umsetzen, und zwar findet sich auch hier wieder die obige

Digitized by Google

Reihe der alkalischen Einwirkung auf das primäre Phosphat bei Verwendung von Eucupinbichlorhydrat als Indicator.

3. Bei Benutzung eines oberflächenaktiven Indicators saurer Natur, des Natriumundecylats, ergibt sich in der Versuchsanordnung wie bei 2, daß nur bei der Umsetzung des primären Phosphats mit Alkalibicarbonat jede saure Reaktion der Mischung bei den gegebenen Konzentrationsverhältnissen verschwindet, während bei Zusatz von Magnesiumbicarbonat eine solche ziemlich schwach, bei Calciumbicarbonat stärker erhalten bleibt.

4. Ein Carbonat-Phosphatgemisch reagiert, wie das von primärem und sekundärem Phosphat, amphoter.

5. Bei der Einwirkung der Carbonate auf primäres Phosphat in der Hitze verhält sich Alkalibicarbonat genau wie kaustisches Alkali, während beim Magnesium- und Calciumbicarbonat die Verhältnisse sehr kompliziert liegen. Allerdings ist auch hier wieder die bekannte fallende Reihe der alkalischen Wirkung zu beobachten.

6. Die alkalische Wirkung der Erdalkalibicarbonate auf primäres Phosphat ist keine lineare Funktion der absoluten Menge, sondern dieselben wirken in geringen Mengen stärker alkalisch, um mit zunehmenden Konzentrationen nicht mehr proportional der absoluten Menge in dieser Wirkung zu steigen.

Digitized by Google

Über den Eintritt und die emulgierende Wirkung verschiedener Stoffe in Blattzellen von Fontinalis antipyretica.

(Mit besonderer Berücksichtigung der Alkaloide.)

Von

Karl Boresch.

(Aus dem Pflanzenphysiologischen Institut der deutschen Universität in Prag.)

(Eingegangen am 25. Oktober 1919.)

Die Fettknäuel in den Blattzellen von Fontinalis antipyretica.

In meinen Untersuchungen über fadenförmige Gebilde in den Zellen von Moosblättern[1]) wurden von mir eigentümlich geformte, sehr auffällige Inhaltskörper in den Blattzellen des Quellmooses, Fontinalis antipyretica, beschrieben, welche hinsichtlich ihrer Gestalt und chemischen Zusammensetzung am passendsten „Fettknäuel" genannt werden könnten. Der dort gegebenen morphologischen Beschreibung ist nur Weniges noch hinzuzufügen. Besonders hervorgehoben sei die bei längerer Beobachtung in den intakten Zellen unschwer feststellbare stetige Änderung der Form und Lage dieser knäuel- oder strahnartigen Fadengebilde, die einen Vergleich mit den sogenannten Myelinbildungen an Fetten sehr nahelegt. Anisotropie derselben konnte bei der Untersuchung lebender Blätter im polarisierten Lichte jedoch nicht festgestellt werden. Die Fettknäuel durchziehen den Zellsaftraum der Blattzellen.

In dem mir jetzt zur Verfügung gestandenen Material erfüllen sie gewöhnlich zwei Drittel bis drei Viertel der Zellsaftvakuole, so daß nur die zugespitzten Enden der länglichen Zellen von ihnen frei bleiben.

[1]) K. Boresch, Zeitschr. f. Bot. **6**, 1914, 97.

Digitized by Google

Meist weisen sie ihre stärkste Ausbildung in den basalen Zellen des Blattes auf, akropetal erfahren sie eine allmähliche Abnahme. Nur in den jüngsten noch hellgrün gefärbten Blättchen trifft man — die Öhrchenzellen zu beiden Seiten des Blattgrundes ausgenommen — noch keine typischen Knäuelbildungen an, sondern meist nur einige Schleifen. Endlich sei noch erwähnt, daß die Fadenknäuel manchmal auch in den intakten Blättern wie aufgequollen erscheinen, auch zu Klumpen oder Ballen von fein gekörneltem Aussehen zusammenbacken können, also Veränderungen gelegentlich aufweisen, welche sich sonst nur nach dem Eintritt bestimmter Stoffe in die Zelle einstellen.

Die Fadenknäuel der Fontinalisblätter bestehen ihrer Hauptmasse nach aus Fett. Zu den schon früher mitgeteilten Lösungsverhältnissen und Färbungen können nunmehr noch folgende Reaktionen gereiht werden. Die Bildung von größeren Tropfen aus kleinen bei beginnender Lösung ist für Fette sehr gewöhnlich, und auch in den Fontinaliszellen ließ sich das Zusammenfließen der Knäuel oder deren Zerfallstücke zu großen Tropfen auf verschiedene Eingriffe hin leicht beobachten. Es genügt schon, ein auf dem Objektträger in Wasser liegendes Blättchen langsam zu erwärmen; es entstehen große, stark lichtbrechende Tropfen, die das gleichzeitig in Lösung gehende Chlorophyll intensiv speichern. Früher negativ ausgefallene Färbungsversuche mit Neutralrot, einem bekannten intravital färbenden Fettfarbstoff, lieferten, entprechend variiert, nunmehr gleichfalls positive Ergebnisse.

Neutralrot in 0,001 n-Natronlauge (gelbgefärbte Lösung) wird dort, wo sich Tropfen aus der Knäuelsubstanz gebildet haben, in roter Farbe von denselben gespeichert, in vielen Zellen bildet sich auch aus den Knäueln ein Netz- oder Schaumwerk, dessen Maschen mit intensiv rot gefärbter Flüssigkeit erfüllt sind; solche Zellen haben bereits gelitten, was man an ihrem verändertem Inhalt erkennt, sind aber noch plasmolysierbar.

Verseifung und Myelinbildung sind beim mikrochemischen Nachweis der Fette Hauptreaktionen [Tunmann[1])]. Verwendet wurde die von Molisch[2]) angegebene gesättigte und mit dem gleichen .Volumen Ammoniak versetzte Kalilauge. Nach 24-stündigem Verweilen in dieser Lösung sieht man besonders in den basalen Blattzellen, in welchen die Fadenknäuel am reichlichsten ausgebildet sind, und vor allem dann, wenn man

[1]) O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie 1913, 155.

[2]) H. Molisch, Grundriß einer Histochemie der pflanzlichen Genußmittel 1891, 10.

Digitized by Google

abgetötete Blätter, in welchen die Knäuel zu größeren Tropfen zusammengeflossen sind, solcher Behandlung unterwirft, doppelt konturierte Ringe, in der Größe der ursprünglichen Tropfen auftreten, die vermutlich Kugeln mit einem optisch sich anders als die Schale verhaltenden Kern darstellen. Es sind offenbar die gleichen Gebilde, die Tunmann[1]) beschreibt. denn im polarisierten Lichte lassen sie ähnlich den Stärkekörnern ein dunkles Kreuz auf hellem Grunde erkennen. Auch nach mehrtägigem Liegen änderten sie ihr Aussehen nicht, auf Zusatz von Wasser quollen sie etwas auf, wobei der Kern noch deutlicher hervortrat. In anderen Zellen bildeten sich aus den im lebenden Blatt dünnfädigen Knäueln oder Strähnen dicke gewundene Schleifen, welche als Myelinformen bezeichnet werden müssen. Noch viel schöner aber erhält man dieselben, wenn man Blätter in dem unverdünnten Kalilauge-Ammoniakgemisch zerzupft oder zerschneidet. Nach 24 Stunden treten an den offenen Riß- oder Schnitträndern — von den Zellmembranen jetzt in ihrer Entwicklungsmöglichkeit unbehindert — die typischen Myelinformen auf, verzweigte Schläuche, gestielte Blasen, Kugeln usw., die unaufhörlich ihre Gestalt ändern. An günstig zerschnittenen Zellen läßt sich feststellen, daß die Myelinformen aus der Substanz der ursprünglichen Knäuel hervorgehen; auch konnte ich derartige Bildungen an den jüngsten Fontinalisblättern, in welchen es noch nicht, wie erwähnt, zur Ausbildung der Knäuel gekommen ist, wie auch an andern Objekten (Mnium-, Elodeablätter) nicht beobachten.

Die ausgesprochene Neigung der Knäuelsubstanz, Myelinformen zu bilden, bestärkt mich in der schon geäußerten Ansicht, daß die Formung derselben zu Knäueln in der intakten Zelle und ihre stete Formveränderung gleichfalls mit den Vorgängen der Myelinbildung verwandt ist. Myelinformen werden nach den neueren Ansichten[2]) auf Fettsäuren zurückgeführt, so macht z. B. Nestler[3]) für die Myelinbildung im Sekret von Capsicum annuum die Ölsäure verantwortlich. Den positiven Ausfall der Pettenkoferschen Probe führte ich schon in

[1]) l. c. S. 163.

[2]) Tunmann, l. c. S. 164.

[3]) A. Nestler, Myelin- und Eiweißkrystalle in der Frucht von Capsicum annuum. Sitzungsber. d. Wien. Akad. CXV, Abt. I, 1906, 477.

Digitized by Google

meiner früheren Arbeit[1]) auf die Gegenwart ungesättigter Säuren zurück. Auch die Schwärzung der Knäuelsubstanz mit Osmiumsäure gibt uns einen Hinweis darauf, daß freie Ölsäure oder Olein vorhanden sein muß. Zwischen diesen beiden Substanzen entscheidet nach Tunmann ihre Alkohollöslichkeit. Eine deutliche Auflösung der mit Osmiumsäure geschwärzten Knäuelsubstanz durch Alkohol konnte ich nicht sicherstellen; immerhin ist die Gegenwart kleiner Mengen freier Fettsäure nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, denn es könnte sich um sehr geringe Mengen handeln, die mittels dieser Methode nicht nachgewiesen werden könnten.

Nach all diesen Befunden kann die Fettnatur der Knäuel als gesichert angesehen werden. Doch sei auch hier nochmals erwähnt, daß ein allerdings sehr kleiner Teil der Knäuelsubstanz, nämlich der nach ausgiebiger Behandlung mit Fettlösungsmitteln verbleibende Rückstand die Millonsche Probe gibt, woraus auch auf die Gegenwart hydroider Stoffe, wahrscheinlich Eiweißkörper, neben der Hauptmasse der Lipoide geschlossen werden darf.

Ob den Fettknäueln eine biologische Bedeutung zukommt und welche, darüber kann bisher nichts ausgesagt werden. Gewöhnlich wird das in der Zelle vorkommende Fett als Reservestoff gedeutet. In einer durch drei Wochen verdunkelten Pflanze fand ich keine merkliche Abnahme der in Frage stehenden Inhaltskörper, nur waren sie grobschaumig geworden — ein Zeichen der Schädigung. Aber auch die Annahme, es handle sich um Vorratsstoffe für austreibende Seitenknospen stößt insofern auf Schwierigkeiten, als sie von dem sehr primitiv gebauten Fontinalisblatt, welchem sogar ein Mittelnerv abgeht, eine große Leistungsfähigkeit bei der Ableitung des Fettes verlangen würde.

Die vielleicht interessanteste Eigenschaft der Fettknäuel aber, die sie mit dem übrigen von mir früher beschriebenen, besonders in den Blattzellen der Moose weitverbreiteten, fadenförmigen Gebilden gemeinsam haben, ist ihre intravital erzielbare Emulgierbarkeit, ihr Zerfall in feine Tröpfchen, welche in lebhafter Brownscher Molekularbewegung begriffen, sich im Zellsaftraum ausbreiten. Dieser Vorgang kann durch verschiedene in die Zelle permeierende Stoffe hervorgerufen und nach Entfernung derselben durch rasches Auswaschen wiederum rückgängig gemacht werden, wobei sich die im Zell-

[1]) l. c. S. 101.

Digitized by Google

saft in lebhafter Bewegung schwingenden Tröpfchen aneinander lagern und zur Ruhe kommend schließlich wieder zu den knäuelartig verschlungenen Fäden verschmelzen.

Der eingehenden in meiner ersten Arbeit gegebenen Beschreibung dieser schließlich zur Bildung von Tröpfchen führenden Vorgänge vermag ich für Fontinalis antipyretica, die zu vorliegenden Untersuchungen wegen der günstigen Beobachtungsverhältnisse der verhältnismäßig großen Fettknäuel ausschließlich herangezogen wurde, einige Ergänzungen hinzuzufügen. Während ich früher fast nur auf die Vorgänge in den Öhrchenzellen der Fontinalisblätter achtete, gelten die folgenden Einzelheiten vornehmlich für die in der Blattfläche liegenden Zellen.

Gewöhnlich verteilen sich die aus der Knäuelsubstanz gebildeten tanzenden Tröpfchen über den ganzen Zellsaftraum. In der großen Masse feiner Tröpfchen sieht man meist ein bis mehrere viel größere Tropfen, die weiterhin nicht mehr zerfallen. Sehr häufig aber sieht man besonders bei Anwendung energisch wirkender Stoffe, z. B. des Chinins, auf ältere Blätter mit großen Fettknäueln, daß die Tröpfchen von „Vakuolen", deren Wand gleichfalls aus der Substanz der Knäuel hervorgegangen ist, umschlossen werden. Solche sackartigen Gebilde, treten in der Ein-, Zwei- und Mehrzahl auf, manchmal in solcher Menge, daß sie sich gegenseitig abplatten, so daß das Zellinnere wie gekammert aussieht. Nicht selten sieht man zwei Vakuolen durch einen feinen in der Längsrichtung der Zelle verlaufenden Faden verbunden, dessen Spannung offenbar an den spitzen Aussackungen der „Vakuolen" an den Anheftungsstellen schuld ist. In andern Fällen bildet sich das Fettknäuel in ein Netz- oder Schaumwerk um, dessen Maschen mit den lebhaft sich bewegenden feinen Tröpfchen erfüllt sind.

All diesen Fällen ist demnach gemeinsam, daß ein Teil der Knäuelsubstanz dem Zerfall in feine Tröpfchen widersteht, und da wird man vor allem an die Hydroide, vermutlich Eiweißstoffe, die an dem Aufbau der Fadenknäuel mit Anteil nehmen, zu denken haben.

Bei Anwendung schwach wirkender Stoffe, oder nahe der Unwirksamkeit gelegener Konzentrationen kommt es häufig nicht mehr zu einem vollständigen tropfigen Zerfall, indem sich nur von den Enden des langgestreckten Knäuels Tröpfchen in lebhafter Molekularbewegung loslösen, oder der Zerfall führt nur bis zur Bildung mehr oder minder langer, an Spirillen erinnernder Fadenstücke, oder er unterbleibt überhaupt und es stellen sich nur die als Vorstadien desselben zu deutenden Veränderungen ein, Netze, Schäume, sich bewegende oder ruhende Ringe, Schleifen, ein Lockerwerden der vordem kom-

Digitized by Google

pakten Knäuel, ein Aufquellen und Verbacken der vordem getrennten Fäden in Klumpen u. ä. m.

In abgetöteten Zellen wandeln sich meist die Fettknäuel in eine krümelige, formlose Masse um, mit der mir die Emulgierung in keinem Falle gelang. Auch wurde öfter die Beobachtung gemacht, daß eine allgemeine Schädigung der Zelle, die u. a. an der Abrundung der normal länglich zugespitzten Chloroplasten erkennbar ist, der Emulgierbarkeit der Fettknäuel unzuträglich ist. Möglicherweise ist auch die Giftigkeit mancher Stoffe aus diesem Grunde an ihrem Unvermögen, den tropfigen Zerfall zu bewirken, schuld. Auch bei konstanter Einwirkung eines Stoffes macht sich nach mehr oder minder langer Zeit ein Rückgang der Emulgierung bemerkbar, indem die für die Vorstadien derselben charakteristischen Figuren (Netze, Schäume, Ringe u. dgl.) sich durch Zusammentritt der Tröpfchen bilden. Möglicherweise stehen diese Beobachtungen mit der sich allmählich einstellenden Gesamtschädigung der Zelle im Zusammenhang. Welcher Art aber der Einfluß der Schädigung des Zellebens auf die Emulgierung ist, ist schwer zu entscheiden (Exosmose, Koagulationen?).

Die Emulgierbarkeit der Fettknäuel in Fontinaliszellen bildet nun hauptsächlich den Gegenstand vorliegender Arbeit, in welcher verschiedene Stoffe auf diese ihre Wirksamkeit untersucht und hinsichtlich derselben durch Ermittlung der den tropfigen Zerfall noch bewirkenden Grenzkonzentrationen untereinander verglichen wurden. An die Ergebnisse solcher Untersuchungen knüpft sich naturgemäß die Frage, welche Eigenschaften der wirksamen Stoffe für das Emulgierungsvermögen in Betracht kommen, und es bietet sich die Aussicht, auch tiefer in das Wesen der Emulgierung einzudringen.

Der im Mikroskop leicht zu beobachtende Zerfall der Fadenknäuel in Tröpfchen bietet trotz der prinzipiellen Verschiedenheit[1]) so manche Analogie zu der weitverbreiteten Bildung von Niederschlägen im Zellsaft gerbstoffhaltiger Pflanzen durch basische Stoffe, Niederschläge, welche in ihrer Hauptmasse aus Tannat bestehen, nebenher aber auch ein verseif-

[1]) Siehe meine zitierte Arbeit S. 123.

Digitized by Google

bares Lipoid und Eiweiß als mitgerissene Substanzen enthalten [Czapek[1])]. Während es sich aber dort im wesentlichen um eine Fällung oder Ausflockung der gerbsauren Base, also um einen mit einer Oberflächenverringerung verknüpften Vorgang handelt, haben wir es im vorliegenden Falle gerade mit dem entgegengesetzten, durch eine Oberflächenzunnahme gekennzeichneten Vorgang, einer Emulgierung zu tun. Beide Prozesse aber spielen sich im Zellsaftraum ab, sie vollziehen sich intravital und sind, falls der wirksame Stoff nicht allzu lang eingewirkt hat, reversibel. Und so wie die Aggregation als Hilfsmittel bei Permeabilitätsuntersuchungen schon wiederholt Verwendung gefunden hat, so ließen sich auch in den mitzuteilenden Versuchen aus der Emulgierung der Fettknäuel Schlüsse auf die Permeabilitätsverhältnisse der Fontinaliszellen ziehen. Das Zustandekommen der Emulgierung ist eine Gewähr für den Eintritt des betreffenden Stoffes in die Zelle; bewirkt hingegen ein Stoff keine Veränderung der Knäuel, so ist der Schluß auf die Undurchlässigkeit des Plasmas für denselben nicht ohne weiteres gestattet. Fontinalis ist für derartige Untersuchungen ein sehr geeignetes Objekt, einmal handelt es sich um eine Wasserpflanze, der auch ein längeres Untergetauchtsein im Wasser nichts anhat, dann sind die nur aus einer Zellage bestehenden Blättchen einer scharfen Beobachtung bequem zugänglich.

Methodik.

Die Blättchen des Quellmooses lassen sich unter Wasser mit Hilfe einer Pinzette oder eines Messers vom Stämmchen leicht ohne größere Beschädigung ablösen. Von dem auf sein Emulgierungsvermögen zu untersuchenden Stoff wurden mehrere Konzentrationen von geeigneter Abstufung hergestellt; je zwei bis vier Blättchen gelangten in je 50 ccm der verschiedenen Konzentrationen, welche in gut schließenden Pulvergläsern von 100 ccm Inhalt aufbewahrt wurden, und blieben darinnen für gewöhnlich 10 bis 20 Minuten bei Zimmertemperatur (19 bis 24°). Sodann wurden sie mittels eines gebogenen Glasspatels herausgezogen und im Mikroskop auf den Eintritt der Emulgierung untersucht.

Bei passender Wahl der Konzentrationsstufen wird man über die noch wirksame, d. h. die Auflösung der Fettknäuel in Tröpfchen bewirkende Konzentration nicht im Zweifel sein, nur muß man dort, wo

[1]) Fr. Czapek, Fällungsreaktion in lebenden Pflanzenzellen. Ber. d. Deutsch. Botan. Ges. 28, 147, 1910.

Digitized by Google

es auf einen Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Lösungen ankommt, stets den gleichen Bezirk der Blätter untersuchen. Denn es stellte sich heraus, daß die verschiedenen Teile eines Blattes nicht gleichartig reagieren, indem die Emulgierung bei einer bestimmten Konzentration zuerst in den Zellen des Blattgrundes eintritt, um sich mit zunehmender Konzentration schließlich über das ganze Blatt auszubreiten. So fand ich für ein bestimmtes Material:

Chininhydrochlorid	Blattbasis	Blattmitte	Blattspitze
0,0001 Mol	+	—	—
0,00025 „	+	+	—
0,0005 „	+	+	+

+ bedeutet Eintritt der Emulgierung, — keine Emulgierung.

Für gewöhnlich wurde daher jene Konzentration als Grenze angenommen, in welcher die Zellen der Blattmitte die Auflösung der Fettknäuel in Tröpfchen zeigten[1]). Auf diese Weise wurde z. B. in sehr zahlreichen Versuchen mit großer Regelmäßigkeit und Schärfe die noch wirksame Grenzkonzentration für Chininhydrochlorid mit 0,0005 Mol sichergestellt, während in einer 0,00025 molaren Lösung dieses Salzes die Fettknäuel in den Zellen der Blattmitte noch völlig intakt blieben. Längeres oder kürzeres Verweilen in den Lösungen änderte bei rasch wirkenden Stoffen, wie z. B. dem Chinin, nicht die Lage dieser Grenze. Bei manchen Substanzen aber muß auf die Dauer der Einwirkung Bedacht genommen werden, weil einmal die Emulgierung erst nach langer Einwirkung des gelösten Stoffes sich einstellt, das andere Mal deshalb, weil es besonders bei manchen Stoffen zwar schon nach kurzer Zeit zu einer deutlichen Emulgierung kommt, die aber bei längerem Verweilen in der gleichen Lösung wieder zurückgeht. Auch das Alter der Blätter spielt bei diesen Vorgängen eine, wenn auch nicht bedeutende Rolle; Blätter junger Seitentriebe sind bisweilen empfindlicher, d. h. der Zerfall in Tröpfchen erfolgt bei einer etwas niedrigeren Grenzkonzentration als bei älteren. Die gleichartigen Blätter eines Zweiges aber reagieren sehr gleichmäßig. Auch die Jahreszeit ist möglicherweise für den Ausfall der Versuche nicht belanglos. Im Winter 1918/19 fand ich mit großer Regelmäßigkeit 0,0005 Mol Chininhydrochlorid als noch wirksame Grenzkonzentration, gegen das Frühjahr 1919 begegnete mir immer häufiger Material, auf welches schon geringere Konzentrationen dieselbe Wirkung entfalteten, und im Sommer 1914 fand ich mit großer Konstanz die Grenze bei 0,00025 Chininhydrochlorid.

Aber alle diese Abweichungen ließen sich ausschalten, wenn nur

[1]) Die in der ersten Arbeit über diesen Gegenstand gemachten Angaben beziehen sich hingegen fast durchwegs auf die Beobachtung der Veränderung der Fadenknäuel in den sogenannten Öhrchenzellen, die sich durch ihre aufgedunsene Gestalt von den übrigen Blattzellen, auch denen des Blattgrundes, unterscheiden.

Digitized by Google

solches Material verwendet wurde, das einer Vorprobe mit Chininhydrochlorid unterworfen, erst in 0,0005 Mol dieses Salzes Emulgierung der Fettknäuel in den Zellen der Blattmitte ergab. In einigen Fällen stellte es sich heraus, daß in bezug auf Chininhydrochlorid empfindlicheres Material auch gegenüber andern Stoffen leichter reagierte. Wo es sich darum handelte, zwei Stoffe in ihrer Wirkung so genau als möglich zu vergleichen, wurden in die korrespondierenden Lösungen die Längshälften eines Blattes — die Halbierung in der Mediane gelingt leicht — eingelegt.

Welche Stoffe wirken emulgierend?

In meiner früheren Arbeit sind in der Tabelle I (S. 124) die damals auf ihre emulgierende Wirkung untersuchten Stoffe zusammengestellt. Im folgenden gebe ich die durch neue Versuche ergänzte Liste. Die Angaben beziehen sich nur auf die Blätter von Fontinalis antipyretica[1]) und die Zeichen bedeuten hier wie in der weiteren Arbeit folgendes:

++ rascher oder völliger Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen,
+ langsamer oder teilweiser Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen,
○ Vorstadien des tropfigen Zerfalles (Netze, Schäume usw.),
— keine Veränderung der Fettknäuel.

Die kombinierten Zeichen, z. B.
— + bedeuten: tropfiger Zerfall nicht immer erzielbar.

Tabelle I.

Methylalkohol	— ○	Capronsäure	—
Äthylalkohol	— ○ +	Valeriansäure	—
Propylalkohol	○ +	Kaliumvalerianat	—
Isobutylalkohol	+ +	Äthylurethan	—
Amylalkohol	+ +	Harnstoff	—
Aceton	—	Saponin	—
Chloroform	— ○ +	Nikotintartrat	—
Phenol	+	Coniin	+ +
1,2-Brenzkatechin	+	Atropin	+
1,3-Resorcin	— ○ +	Atropinsulfat	+
1,4-Hydrochinon	— ○	Cocain	+ +
Pyrogallol	—	Cocainhydrochlorid	+ +
Phlorogluoin	—	Chinin	+ +
o-Kresol	+	Chininhydrochlorid	+ +
m-Kresol	+	Chininsulfat	+ +
p-Kresol	— +	Chininbisulfat	—
Thymol	+	Cinchonamin	+ +
α-Naphthol	+	Strychnin	+ +
Salzsäure	—	Strychninnitrat	+ +
Buttersäure	—	Brucin	+ +

[1]) Ergänzende Mitteilungen über das Verhalten ähnlicher Strukturen in den Blattzellen von Funaria hygrometrica siehe weiter unten S. 11 unter „Phenole".

Digitized by Google

Tabelle I (Fortsetzung).

Brucinnitrat	++	Ammoniumphosphat	+
Papaverin	—	„ acetat	—
Papaverinhydrochlorid	—	„ carbonat	+
Narkotin	—	„ tartrat	+
Morphin	—	„ oxalat	+
Morphinhydrochlorid	—	Äthylamin	+
Kodein	++	p-Phenylendiamin	— +
Kodeinhydrochlorid	— +	m-Phenylendiamin	—
Berberinchlorid	—	1,2,4-Toluylendiamin	— +
Pilocarpinhydrochlorid	—	1,3,4-Toluylendiamin	+
Coffein	— ○	Phenylhydrazin	—
Coffeinhydrochlorid	—	Naphthylamin	—
Natriumcarbonat	—	Diphenylamin	—
Natriumhydroxyd	—	Benzamid	—
Ammoniak	+	Salicylamid	—
Ammoniumchlorid	—	Pyridin	—
„ fluorid	+	Chinolin	—
„ nitrat	—	Piperidin	+
„ sulfat	—		

Überblickt man die in dieser Liste verzeichneten Resultate, so fällt in die Augen, daß es vor allem Vertreter von 4 Stoffgruppen sind, denen eine emulgierende Wirkung auf die Fettknäuel von Fontinalis zukommt, und zwar sind es

1. Alkohole (Chloroform),
2. Phenole,
3. Alkaloide und deren Salze,
4. Ammoniak, seine Salze und Abkömmlinge, die nun im folgenden näher besprochen werden sollen.

Alkohole (Chloroform).

Tabelle II.

Material A: Vorprobe — 0,0005 Mol Chininhydrochlorid ++
0,00025 „ „ —

Methylalkohol.		Äthylalkohol.		Propylalkohol.	
20 Vol.-%	○	15 Vol.-%	○	5 Vol.-%	○ +
15 „	—	10 „	○	4 „	○
10 „	—	5 „	—	3 „	—
				2 „	—

Isobutylalkohol.		Amylalkohol.		Chloroform.	
2 Vol.-%	++	0,5 Vol.-%	+	1/2-gesätt. Lösung	○
1 „	+	0,25 „	○	1/4- „ „	—
0,5 „	—	0,1 „	—	1/10- „ „	—

Material B: Vorprobe — 0,0001 Mol Chininhydrochlorid noch +.

Methylalkohol.		Äthylalkohol.		Propylalkohol.	
20 Vol.-%	○	15 Vol.-%	○	5 Vol.-%	○
15 „	○	10 „	○ +	4 „	+ +
10 „	○	5 „	—	3 „	+
				2 „	—

Digitized by Google

Tabelle II (Fortsetzung).

Isobutylalkohol.		Amylalkohol.		Chloroform.	
2 Vol.-%	++	0,5 Vol.-%	++	1/2-gesätt. Lösung	○+
1 „	+	0,25 „	+	1/4- „ „	○+
0,5 „	—	0,1 „	—	1/10- „ „	○

Der Übersichtlichkeit und Kürze halber sind die Versuchsergebnisse durch die bereits in der Tabelle I verwendeten Zeichen schematisch dargestellt worden; sie wurden aus der Untersuchung der Blätter nach 10 bis 20 Minuten und nach 1 1/2 Stunden gewonnen. Nach 6 Stunden aber waren die Emulgierungsvorgänge besonders in den noch wirksamen Grenzkonzentrationen zurückgegangen.

Diese hier auf breiterer Basis und mit größerer Genauigkeit als in meiner ersten Arbeit ausgeführten Versuche ergeben zunächst, daß auch Alkohole die Fettknäuel von Fontinalis emulgieren, doch kommt diese Eigenschaft nur den höheren Gliedern in ausgesprochenem Maße zu, während ähnliche Fadengebilde in den Blattzellen von Funaria schon durch Methyl- und Äthylalkohol dem vollkommenen Zerfall in Tröpfchen unterliegen. In Tabelle II, S. 126 meiner zitierten Arbeit sind die übrigen damals untersuchten Moose nach ihrem gegensätzlichen Verhalten Chinin und Äthylalkohol gegenüber zusammengestellt. Ich führte diese Verschiedenheiten im Verhalten der einzelnen Moose auf stoffliche Unterschiede des Substrates der emulgierbaren Körper zurück. Meine heutigen Erfahrungen bestärken mich in dieser Auffassung.

Den Grund für das verschiedene Emulgierungsvermögen der Alkohole wird man wohl nicht darin suchen, daß etwa die unwirksamen Glieder derselben schlecht in die Zelle eintreten, die wirksamen aber leicht, denn alle untersuchten Alkohole dringen, wie bekannt, mit großer Geschwindigkeit in die Zellen ein. Man wird sich vielmehr nach anderen Gründen für die Unwirksamkeit der niederen Glieder der Alkohole umsehen müssen.

In meiner ersten Arbeit wies ich auf die große Bedeutung der physikalischen Eigenschaften der wirksamen Stoffe für die Emulgierung hin, nämlich die Lipoidlöslichkeit und die Oberflächenaktivität, die die meisten der wirksamen Stoffe auszeichnen. Der Ausdruck „Lipoidlöslichkeit“ erheischt große Vorsicht in seiner Anwendung; denn aus den wichtigen Beiträgen S. Loewes[1]) zur physikalischen Chemie der Lipoide geht her-

[1]) S. Loewe, diese Zeitschr. 42, 150, 1912; 57, 161, 1913.

Digitized by Google

vor, daß die Aufnahme von Farbstoffen und Narkoticis durch verschiedene Lipoide nicht, wie bis dahin festzustehen schien, ein Lösungsvorgang im Sinne des Henryschen Verteilungssatzes, sondern eine Adsorption ist. Wie wir nunmehr wissen, bestehen die Fadenknäuel von Fontinalis zum größten Teil aus echten Fetten. Solche könnten zwar nach der Nomenklatur Bangs unter die Lipoide gereiht werden, doch ist damit für unsern Fall noch nichts gewonnen, weil eingehende Untersuchungen über die Art der Aufnahme von Alkoholen durch Fette noch ausstehen. Immerhin müssen wir darauf gefaßt sein, daß auch dieser Vorgang adsorptiver Natur sein kann und daß auch den Fetten wie den eigentlichen Lipoiden ein starkes Adsorptionsvermögen für verschiedene Stoffe zukommt. Loewe zeigte, daß an der Farbstoffaufnahme durch Leinöl beide Prozesse, Adsorption und Verteilung, erstere in weit größerem Maße, beteiligt sind. Ich will daher im folgenden statt „Lipoidlöslichkeit" den neutralen Ausdruck „Fettaffinität" gebrauchen, womit ich es dahingestellt sein lasse, in welchem Maße Lösungs- und Adsorptionsvorgänge bei der Aufnahme der Alkohole und anderer Stoffe durch die Substanz der Fettknäuel beteiligt sind.

Aus dem nunmehr vorliegenden Tatsachenmaterial scheint mir klar hervorzugehen, daß für die Emulgierung der Fettknäuel in Fontinalis durch Alkohole diese Affinität der Fette zu den Alkoholen und nicht einfach die Capillaraktivität der Alkohole, gemessen an der Oberflächenspannung ihrer wäßrigen Lösungen gegen Luft, den Ausschlag gibt. Denn die Oberflächenspannungswerte der verwendeten Konzentrationen bewegen sich durchwegs zwischen annähernd denselben Grenzen, wie man aus folgender Zusammenstellung ersieht, in der die von Czapek[1]) ermittelten Oberflächenspannungswerte (bezogen auf $\sigma_{Wasser} = 1$) angeführt sind.

10—20	Vol.-%	Methylalkohol	0,796—0,666
5—15	„	Äthylalkohol	0,782—0,624
2—5	„	Propylalkohol	0,7927—0,6578
1—2	„	Isobutylalkohol . . .	0,7642—0,6443
0,125—0,5	„	Isoamylalkohol . . .	0,9785—0,6881.

[1]) Fr. Czapek, Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Oberflächenspannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen. Jena 1911.

Digitized by Google

Trotzdem vermögen die ersten zwei Glieder die Fettknäuel von Fontinalis nicht zu emulgieren; erst vom Propylalkohol aufwärts erlangen sie diese Fähigkeit in ausgesprochenem Maße. Mangels anderer Daten führe ich zur Illustration der mit zunehmendem Molekulargewicht sinkenden Wasserlöslichkeit und steigenden Fettaffinität die von Overton[1]) ermittelten Teilungsquotienten zwischen Wasser und Öl an:

Methylalkohol, Löslichkeit in Wasser ∞, erst in über 50 T. Öl löslich.
Äthylalkohol, Teilungskoeffizient ca. $^1/_{80}$,
Propylalkohol, „ „ $^1/_8$,
Isobutylalkohol, „ „ 6, löst sich in ca. 10 T. Wasser,
Isoamylalkohol, Löslichkeit in Wasser 2%, in Öl ∞.

Man wird der Auffassung, daß für unseren Fall die Fettaffinität in erster Linie in Betracht kommt, um so eher beipflichten, als die Hauptmasse der Fontinalisknäuel aus Fett besteht. Hingegen würde bei Funaria und anderen Moosen, bei denen schon Methyl- und Äthylalkohol sehr energisch emulgieren, der geringere Lipoidgehalt dieser Gebilde, der auch aus der mikrochemischen Untersuchung erschlossen wurde, für das Zurücktreten dieser Eigenschaft verantwortlich zu machen sein.

Wie man im besonderen die Emulgierung in Beziehung zur Fettaffinität zu setzen hätte, ist schwer zu sagen. Die Oberflächenaktivität eines Stoffes allein genügt nicht, wie Höber[2]) ausführt, um die feine Verteilung von Öl in Wasser zu erzeugen. Um zu veranschaulichen, wie kompliziert die Verhältnisse hier liegen, sei auf die schon zitierten Untersuchungen S. Loewes hingewiesen, der sich über das Leinöl und die andern nahestehenden Lipoide dahin ausspricht, daß diese Substanzen ein Gemisch von Kolloiden, Semikolloiden und als Dispersionsmittel für diese fungierenden flüssigen Komponenten darstellen. Dazu kommt aber noch in meinem Falle, daß auch Hydroide am Aufbau der Fettknäuel teilhaben. Schon durch verschieden starke Auflösung des wirksamen Stoffes in der lipoiden und hydroiden Phase der Fettknäuel könnte es zu einer Entmischung derselben kommen. Und daß die Hydroide sich auch wirklich in irgendeiner Weise an der

[1]) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
[2]) R. Höber, Physikal. Chemie d. Zelle u. Gewebe 1911, 293.

Digitized by Google

Dispergierung der Fettknäuel mitbeteiligen, darauf scheinen mir die am einfachsten durch eine erhöhte Wasseraufnahme erklärbaren und als Vorstadien der Emulgierung gewerteten Vorgänge, das öfter beobachtete Aufquellen der ansonsten schmächtigen Fäden, das Auflockern der Knäuel und das Ausbiegen der Fäden, das Netzigwerden derselben u. ä. m. hinzuweisen. —

Die Versuchsreihe mit dem Material B in Tabelle II unterscheidet sich von A nur darin, daß das Verwendung findende Blattmaterial schon bei einer geringeren Chininhydrochloridkonzentration mit der tropfigen Auflösung der Fettknäuel reagierte. Diese größere „Empfindlichkeit" des Materials B macht sich auch den Alkoholen gegenüber geltend, sowohl hinsichtlich der Lage der Grenzkonzentration als auch der deutlicheren Wirkung der niederen Alkohole. An demselben Material gelang auch der tropfige Zerfall der Fettknäuel mit Chloroform, dessen Lösung mit der des Wassers so ziemlich dieselbe Tension hat, zu den Fetten aber eine ausgesprochene Affinität besitzt; andere Momente sind offenbar schuld, daß dem Chloroform nicht das mit Rücksicht auf die letztere Eigenschaft zu erwartende hohe Emulgierungsvermögen zukommt.

Phenole[1]).

Tabelle III.

Materialvorprobe: 0,0005 Mol Chininhydrochlorid ++
0,00025 „ „ + (Beginn).

Phenol.	Brenzcatechin.	Resorcin.	Hydrochinon.
		0,075 Mol . ○	0,1 Mol . . —
0,05 Mol . +	0,05 Mol . ○+	0,05 „ . ○	0,05 „ . . ○
0,025 „ . +	0,025 „ . +	0,025 „ . ○+	0,025 „ . . —
0,01 „ . ○	0,01 „ . —	0,01 „ . —	0,01 „ . . —
0,0075 „ . ○			
0,005 „ . —○			

[1]) In Ergänzung der Tabelle I, S. 124ff. meiner zitierten Arbeit wurde auch die emulgierende Wirkung der Phenole auf die den Fettknäueln von Fontinalis ähnlichen Fadenbildungen in den Blattzellen von Funaria hygrometrica untersucht. Die an diesem Moos gemachten Befunde seien hier kurz schematisch zusammengefaßt:

0,1 Mol Phenol ++, 0,1 Mol Brenzcatechin ++, 0,1 Mol Resorcin +, 0,1 Mol Hydrochinon —○, 0,05 Mol o-Kresol ○, 0,005 Mol m-Kresol ○+, 0,05 Mol p-Kresol ○+, 0,1 Mol Pyrogallol —○, 0,1 Phloroglucin —○, α-Naphthol ○, Thymol ○.

Digitized by Google

Tabelle III (Fortsetzung).

o-Kresol.	m-Kresol.	p-Kresol.	
0,01 Mol . . ++			
0,0075 „ . . +	0,0075 Mol . . +	0,0075 Mol . . . —	giftig
0,005 „ . . +	0,005 „ . . +	0,005 „ . . . —	
0,0025 „ . . —	0,0025 „ . . —	0,0025 „ . . . —	
0,001 „ . . —		0,001 „ . . . —	
		0,00075 „ . . . —	
Pyrogallol.	Phloroglucin.	0,0005 „ . . . —	
0,1 Mol . . . —	0,1 Mol . . . —	0,00025 „ . . . —	
0,05 „ . . . —	0,05 „ . . . —	0,0001 „ . . . —	

α-Naphthol.		Thymol.	
0,005 Mol	giftig	0,005	giftig
0,0025 „		0,0025	
0,00175 „ . . . +		0,00175 . . . . +	
0,001 „ . . . +		0,001 . . . . +	
0,00075 „ . . . +		0,00075 . . . . +	
0,0005 „ . . . —		0,0005 . . . . —	

Beobachtung nach 1, nach 5 bis 15 und nach 20 bis 30 Minuten, sowie nach mehreren Stunden. Innerhalb von 30 Minuten hatte sich der tropfige Zerfall der Fettknäuel vollzogen, bei den unwirksamen Phenolen aber auch nach Stunden nicht. Nach mehrstündiger Einwirkung war bei den meisten Phenolen ein Rückgang der Emulgierung bemerkbar. In den als „giftig" bezeichneten Konzentrationen sterben die Blätter rasch ab.

Erwähnt sei, was in der schematischen Darstellung der Versuchsergebnisse nicht zum Ausdruck kommt, daß m-Kresol etwas schwächer als o-Kresol, α-Naphthol schwächer als Thymol wirkt. Die völlige Unwirksamkeit des p-Kresols hängt vielleicht mit seiner großen Giftigkeit zusammen. Bei Phenol ist die Wirkungsgrenze nicht so scharf ausgeprägt wie bei den andern Gliedern, für die Dioxybenzole scheint es einen optimalen Wirkungsbereich zu geben.

Ordnet man die untersuchten Phenole nach der Höhe der noch wirksamen Grenzkonzentrationen, so ergibt sich folgende Reihe fallender Wirksamkeit: Thymol > α-Naphthol > o-Kresol > m-Kresol > Phenol > Brenzcatechin > Resorcin > Hydrochinon > Pyrogallol, Phloroglucin (p-Kresol).

Die völlige oder fast völlige Unwirksamkeit mancher dieser Verbindungen könnte aus ihrem gänzlichen oder großen Unvermögen, in die Zelle einzutreten, abgeleitet werden. Als Kriterium für den Eintritt eines Stoffes in die Zelle dienen die Veränderungen, die er in ihr hervorruft, entweder reversible, wie in unserm Fall die Emulgierung der Fettknäuel, oder irreversible wie der Zelltod. Wo sich der erstgenannte Vorgang bei Applikation eines Stoffes nicht einstellt, benützte ich daher als ein Mittel, um mich über den Eintritt desselben

Digitized by Google

zu vergewissern, die Feststellung der Schädigungs- bzw. Abtötungszeit. Je 2 Fontinalisblättchen gelangten in die im folgenden verzeichneten Lösungen und von Zeit zu Zeit wurde die Zahl der toten Zellen schätzungsweise festgestellt. Zum Vergleiche dienten Lösungen wirksamer Phenole.

Tabelle IV.

Materialprobe: 0,0001 m Chininhydrochlorid noch +.

	Tote Zellen in Prozent der Blattfläche nach Stunden					
	1	5	8	20	44	68
0,005 Mol m-Kresol	0	0	0 geschädigt	0 geschädigt	85	100
0,005 Mol p-Kresol	100					
0,05 Mol Phenol	100					
0,05 Mol Resorcin	0	0	0	0 geschädigt	100	
0,05 Mol Hydrochinon	0	100				
0,05 Mol Pyrogallol	20	100				
0,05 Mol Phloroglucin	0	0	0	75	100	

Alle hier untersuchten Stoffe wirken nach ± langer Zeit letal, auch werden die Fettknäuel in vielen derselben schon nach 1 Stunde schaumig oder netzig. Daraus geht zweifellos hervor, daß auch die nicht emulgierenden Glieder der Phenole in die Zelle eintreten, wenn auch im allgemeinen mit geringerer Geschwindigkeit, und daß deren Unfähigkeit, die Fettknäuel zu emulgieren, nicht in der Impermeabilität der Zelle für diese Stoffe zu suchen sei. Nur das p-Kresol tritt nach seiner schon in wenigen Minuten sich äußernden Giftwirkung[1]) zu schließen sehr rasch in die Zelle ein und vermag trotzdem oder vielleicht gerade deshalb nicht die Fettknäuel in Tröpfchen zu dispergieren, denn wie erwähnt sprechen einige meiner Beobachtungen dafür daß die intravitale Reaktion des tropfigen Zerfalles durch eine Schädigung der Zellen behindert, durch den Zelltod gänzlich aufgehoben wird. Wenn Stoffe, die nach längerer Zeit den Zelltod verursachen und damit ihr Permeierungsvermögen dargetan haben, nicht emulgieren, dann geht ihnen entweder diese Eigenschaft überhaupt ab, oder wird die zur Emulgierung

[1]) Unter den Kresolen ist auch sonst dem p-Kresol die stärkste Wirkung eigen. (Czapek, Biochemie der Pflanzen 1, 205, 1913.

Digitized by Google

nötige Konzentration in den Fettknäueln nicht erreicht. Letztere Möglichkeit ist weniger wahrscheinlich, weil für emulgierende Stoffe die hierzu erforderliche Konzentration oder Zeit stets kleiner ist als die zum Absterben führende. — Das Emulgierungs- und Permeierungsvermögen —, wenn es gestattet ist, als Maß für dasselbe die Abtötungszeit zu benützen — bewegen sich, wie Tabelle IV zeigt, durchaus nicht gleichsinnig, das überhaupt nicht emulgierende Hydrochinon ist giftiger als das schwach, aber immerhin noch emulgierende Resorcin; der große Unterschied in der Giftigkeit zwischen Pyrogallol und Phloroglucin kommt nicht in ihrer Einwirkung auf die Fettknäuel zum Ausdruck. Giftwirkung und Emulgierungsvermögen sind daher bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig und deshalb ist es erlaubt, auch hier zu fragen, auf welchen Eigenschaften der Phenole diese letzere Fähigkeit fundiert ist.

Auch bei den Phenolen, welche wie die Alkohole den „indifferenten Narkoticis" (Overton) zuzuzählen sind, werden für das Emulgierungsvermögen derselben vor allem ihre physikalischen Eigenschaften in Betracht zu ziehen sein. Die Oberflächenaktivität der hier verwendeten Phenole wurde durch Ermittlung der Tropfenzahl relativ bestimmt. Hierzu wurde ein Traubesches Stalagmometer (Tropfenzahl für dest. Wasser bei Zimmertemperatur 58,2) verwendet. Die bei 22—24° C ermittelten Tropfenzahlen stehen hinter der zugehörigen Konzentration des betreffenden Phenols.

Tabelle V.

Thymol	0,005	Mol	82,90
α-Naphthol	0,005	„	61,44
o-Kresol	0,01	„	60,40
m-Kresol	0,01	„	61,20
p-Kresol	0,01	„	61,55
Phenol	0,1	„	68,70
Brenzkatechin	0,1	„	61,17
Resorcin	0,1	„	60,17
Hydrochinon	0,1	„	59,60
Pyrogallol	0,1	„	59,00
Phloroglucin	0,1	„	58,50.

Aus diesen Zahlen und der Wirksamkeitsreihe S. 124 ist zu ersehen, daß die Wirksamkeit der Phenole mit ab-

Digitized by Google

nehmender Capillaraktivität gleichfalls abnimmt. Doch wäre einerseits zu erwarten, daß Thymol, das die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft ganz besonders herabsetzt, viel wirksamer als das α-Naphthol sein müßte, was aber nicht zutrifft, andrerseits spricht auch der Umstand, daß die Phenole, obwohl sie im allgemeinen viel weniger oberflächenaktiv als die Alkohole sind, dennoch emulgieren, zugunsten der Anschauung, daß diese Eigenschaft für das Emulgierungsvermögen eines Stoffes nicht den Ausschlag gibt. Deshalb könnte man eher, mit Rücksicht darauf, daß der Wirkungsmodus der Phenole von dem der vorbesprochenen Alkohole kaum prinzipiell verschieden sein dürfte — Phenole sind bekanntlich gleichfalls „Fettlösungsmittel" — und unter Bedachtnahme auf den Fettreichtum der Knäuel auch hier der „Fettaffinität" die größere Bedeutung für das Zustandekommen der Emulgierung beimessen. Doch die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Fettlöslichkeit der Phenole reichen nicht aus, um diese Hypothese nachzuprüfen.

Alkaloide und deren Salze[1]).

Beziehungen zwischen Emulgierung und Permeabilität.

Wie Tabelle I zeigt, war mit folgenden Alkaloiden und Alkaloidsalzen eine Emulgierung der Fontinalisfettknäuel oder ein Vorstadium derselben selbst bei langandauernder Einwirkung tunlichst hoher Konzentrationen überhaupt nicht zu erzielen. Nicotintartrat, Chininbisulfat, Papaverin, Papaverinchlorhydrat, Narkotin, Morphin, Morphinhydrochlorid, Berberinchlorid, Pilocarpinchlorhydrat und Coffeinhydrochlorid.

Die völlige Wirkungslosigkeit des Chininbisulfats und vermutlich auch des Coffeinchlorids findet ihre Erklärung, wie später S. 148ff. besprochen wird, in der Abspaltung von H-Ionen. Für ersteres Salz ergibt sich dieselbe schon aus der Formel, von letzterem ist bekannt, daß es in wäßriger Lösung sofort die Salzsäure abspaltet. Auch das Nicotintartrat ist

[1]) Für die gütige Überlassung einiger Alkaloide statte ich Herrn Prof. Dr. W. Wiechowski auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ab.

Digitized by Google

ein saures Salz. Doch stand mir Nicotinbase nicht zur Verfügung, so daß es dahingestellt bleiben muß, ob die Unwirksamkeit desselben gleichfalls der sauren Reaktion der Lösung zugeschrieben werden muß oder einen anderen Grund hat.

Papaverin und sein Chlorid sind in Wasser sehr schwer löslich; es ist daher nicht ausgeschlossen, daß seine Unwirksamkeit auf diesen Umstand zurückzuführen ist. Aus demselben Grunde soll auch das Narkotin von weiterer Besprechung ausgeschaltet werden. In bei Zimmertemperatur gesättigten wäßrigen Lösungen dieser Stoffe liegende Fontinalisblätter, die einem sehr empfindlichen Material angehörten (0,0001 Mol Chininhydrochlorid noch +), ließen selbst nach 8 Tagen noch keine Schädigung erkennen.

Morphin ist zwar auch eine bekannt schwer wasserlösliche Base — kalt löst sich bloß 0,1 : 100 —, sie wird aber vermöge eines einem Phenolrest angehörigen O-Atoms unter Salzbildung von Alkalihydroxyden leicht aufgenommen, und so gelang es, eine 0,01 molare Lösung von Morphin in 0,01 n-NaOH herzustellen. Demnach war auch nach 8tägiger Einwirkung solcher Lösung nicht die geringste Veränderung an den Fettknäueln zu bemerken, alle Blattzellen waren am Leben. Auch in Alkohol gelöstes und mit Wasser auf 0,001 Mol verdünntes Morphium vermochte nach Vertreibung des Alkohols durch Kochen keinerlei Wirkung auf die Fettknäuel zu entfalten. Morphiumhydrochlorid in 0,01 molarer Konzentration war gleichfalls völlig unwirksam. Aus dem negativen Ausfall all dieser Versuche, für die das gleiche empfindliche Material wie oben verwendet wurde, glaube ich schließen zu dürfen, daß das Morphium so gut wie gar nicht in die Blattzellen von Fontinalis einzudringen vermag. Auch Overton[1]) bemerkte schon, daß Morphin bedeutend langsamer in die lebende Pflanzen- und Tierzelle eindringt als alle andern besser bekannten Alkaloide, und auch nach den sonstigen Erfahrungen[2]) kommt diesem Alkaloid eine relativ schwache Wirkung zu. Wenn die Fontinaliszellen aber für das Morphin und seine Salze impermeabel sind, dann läßt sich nicht entscheiden, ob diesem Alkaloid das Emulgierungsvermögen zukommt oder abgeht.

Blattmaterial der gleich hohen Empfindlichkeit in 0,001 Mol Pilocarpinchlorhydrat eingelegt, war nach 5 Tagen noch

[1]) l. c.

[2]) Czapek, diese Zeitschr. 1, 203/9, 1913.

Digitized by Google

völlig intakt, nach 8 Tagen aber geschädigt. Berberinchlorid ist schon giftiger, denn eine 0,0025 molare Lösung tötete die Blätter innerhalb einer Stunde. Beide Stoffe dringen also ein, vermögen aber nicht zu emulgieren, sei es, daß ihnen diese Fähigkeit überhaupt abgeht, sei es, daß die hierzu nötige Konzentration in der Zelle nicht zustandekommt.

Zu den schwach und langsamer emulgierenden Alkaloiden gehört das Atropinsulfat (0,001 Mol) — die freie Base (0,001 Mol) wirkt nur wenig stärker — und das Kodeinchlorid (0,01 Mol). An Blättern gewöhnlicher Empfindlichkeit, für welche die noch emulgierende Chininhydrochloridkonzentration 0,0005 Mol ist, versagten sie völlig, erst als empfindlicheres Material (noch bei 0,0001 Mol Chininhydrochlorid +) Verwendung fand, gelang auch mit diesen Stoffen die Emulgierung. In 0,01 Mol Kodeinchlorid wurde die Zahl der toten Zellen nach 8 Tagen auf 50, in 0,001 Mol Atropin auf 30% geschätzt, während in Atropinsulfat[1]) nach diesem Zeitraum noch alle Zellen am Leben waren, jedoch ihrem Aussehen nach eine Schädigung verrieten; die Emulgierung war hier zurückgegangen (anfangs Tröpfchen in Bewegung, später Ringe, Schleifen in Ruhe). — Coffeinbase endlich ist als fast unwirksam zu bezeichnen, nur in empfindlichen Blättern kam es nach ca. 12 Stunden zur Bildung von Ringen und Schleifen aus den Fettknäueln in den basalen Zellen des Blattes, also einem Vorstadium der Emulgierung, die selbst nach 8 tägiger Einwirkung der Lösung nicht erreicht wurde. Es zeigt sich demnach, daß diesen drei Stoffen das Emulgierungsvermögen nicht völlig abgeht, die erzielbare Wirkung ist nur deshalb so gering, weil sie nur langsam in die Zelle eindringen.

Die nunmehr verbleibenden Alkaloide, deren Eintritt in die Fontinalisblätter sich fast augenblicklich vollzieht und für deren Wirkungsgrad daher eine ungenügende Durchlässigkeit

[1]) Nebenbei sei einer Beobachtung Erwähnung getan, die weiter zu verfolgen ich die Absicht habe. In wässrigen Lösungen von Atropinsulfat, Cocainhydrochlorid und Chininhydrochlorid (und vermutlich auch noch andern Stoffen) treten nach mehrtägigem Verweilen der Fontinalisblätter in denselben lokalisierte, in das Zellinnere zapfenartig vorragende Verdickungen der Zellmembranen oft in großer Zahl auf, die durch ihre meist intensive Braunfärbung sehr auffällig sind.

Digitized by Google

der Zellen nicht in Betracht kommt, sind ausgezeichnet befähigt, in kürzester Zeit den Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen hervorzurufen. Um sie hinsichtlich dieser Eigenschaft untereinander und mit ihren Salzen vergleichen zu können, wurde die Konzentrationsgrenze, bis zu welcher ihr Emulgierungsvermögen reicht, bestimmt.

Tabelle VI.

Chininbase			Chininhydrochlorid		
0,001	Mol	++	0,001	Mol	++
0,00075	„	++	0,00075	„	++
0,0005	„	++	0,0005	„	+
0,00025	„	+	0,00025	„	−
0,0001	„	−	0,0001	„	−

Chininsulfat $\frac{1}{2}\cdot(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2\cdot H_2SO_2 = 1$ norm.			Cinchonamin		
0,001	norm	++	0,00005	Mol	++
0,00075	„	++	0,000025	„	+
0,0005	„	+	0,00001	„	−
0,00025	„	−+	0,0000075	„	−
0,0001	„	−			

Chininbisulfat ($C_{20}H_{24}N_2O_2\cdot H_2SO_2$) ist völlig unwirksam.

Cocain			Cocainhydrochlorid		
0,001	Mol	++	0,001	Mol	++
0,00075	„	++	0,00075	„	++
0,0005	„	++	0,0005	„	++
0,00025	„	−	0,00025	„	−
0,0001	„	−	0,0001	„	−

Brucin			Brucinnitrat		
			0,005	Mol	++
			0,0025	„	+
0,001	Mol	++	0,001	„	−
0,00075	„	+	0,00075	„	−
0,0005	„	−	0,0005	„	−
0,00025	„	−			
0,0001	„	−			

Strychnin			Strychninnitrat		
0,00025	Mol	++	0,0005	Mol	++
0,0002	„	+	0,00025	„	+
0,0001	„	−+	0,0001	„	+−
0,000075	„	−	0,000075	„	−
0,00005	„	−	0,00005	„	−

Codeinbase.

Von dieser schwer löslichen Base wurde durch Auflösung in 0,01 n-NaOH eine 0,01 molare Lösung hergestellt. Die auf 0,00075 Mol verdünnte Lösung bewirkte vollständigen (++), 0,0005 Mol teilweisen (+), 0,00025 Mol keinen (—) tropfigen Zerfall der Fadenknäuel mehr. Wurde die zur Neutralisierung erforderliche berechnete Menge Salzsäure hinzugefügt, resultierte eine Lösung, die mit Phenolphthalein noch immer

Digitized by Google

eine schwache Rötung gab; dieselbe vermochte nunmehr in 0,0025 molarer Konzentration zu emulgieren.

Für das gleichfalls stark emulgierende Coniin wurde die noch wirksame Grenzkonzentration nicht weiter ermittelt.

Die hier schematisch dargestellten Ergebnisse basieren stets auf mehrfach wiederholten Versuchen. Sie sind untereinander vergleichbar, weil zu allen Versuchen Fontinalisblätter gleicher Empfindlichkeit (0,0005 Mol Chininhydrochlorid +, 0,00025 Mol —) herangezogen wurden. Nur für die Strychninversuche gelangte etwas empfindlicheres Material (in 0,00025 Mol Chininhydrochlorid noch schwache Emulgierung) zur Verwendung. Die Beobachtung erfolgte durchwegs innerhalb der ersten 20 Minuten nach dem Einlegen. Bei längerer Einwirkungszeit der nicht rasch tötenden Grenzkonzentrationen wurde wiederholt eine Rückbildung der emulgierten Tröpfchen zu Schäumen beobachtet. Das Emulgierungsvermögen der hier angeführten Alkaloide und Salze ist sehr energisch, die Grenze für dasselbe sehr scharf bestimmbar, weil Vorstadien der Emulgierung bei den gewählten Konzentrationsunterschieden hier fast niemals zur Beobachtung gelangten. Die Versuche standen im diffusen Tageslicht. Um etwaige photodynamische Wirkungen der fluorescierenden Chininlösungen auszuschalten, wurden die Versuche mit denselben auch im Dunkeln ausgeführt; es war jedoch kein Unterschied gegenüber den Ergebnissen der Lichtversuche feststellbar.

Die mit großer Geschwindigkeit in die Zelle eindringenden Alkaloidbasen bilden somit nach fallender Wirksamkeit (Lage der Grenzkonzentration) geordnet, folgende Reihe:

Cinchonamin	emulgiert	noch	bei	0,000025	Mol,
Strychnin	„	„	„	0,0001	„
Chinin	„	„	„	0,00025	„
Cocain	„	„	„	0,0005	„
Brucin	„	„	„	0,00075	„

Für die Alkaloidsalze ergibt sich folgende Reihe:

Strychninnitrat	emulgiert	noch	bei	0,0001	Mol,
Chininsulfat	„	„	„	0,00025	„
Chininhydrochlorid	„	„	„	0,0005	„
Cocainhydrochlorid	„	„	„		
Brucinnitrat	„	„	„	0,0025	„

Überblicken wir alle hier mitgeteilten Erfahrungen mit den Alkaloiden, so erkennen wir zunächst Beziehungen zwischen Permeabilität und Emulgierung, die notwendigerweise bestehen müssen. Dringt ein Alkaloid wie z. B. Morphin nicht oder nur schwer in die Zelle ein, so kann es natürlich niemals

Digitized by Google

zu einem tropfigen Zerfall der Fettknäuel kommen, auch wenn diese Fähigkeit dem betreffenden Alkaloid zukäme. Langsam in die Zelle eindringende Alkaloide und Alkaloidsalze (Atropinsulfat, Kodeinchlorid, Coffeinbase) werden naturgemäß nur langsam oder unvollständig ihre emulgierende Wirksamkeit entfalten können. Die fast augenblicklich eintretenden Alkaloide endlich emulgieren momentan die Fettknäuel. Bis zu einem gewissen Grade stellt daher die Geschwindigkeit und Größe der Emulgierung ein Maß für die Permeabilität des betreffenden Alkaloides dar, ganz ähnlich, wie aus der Bildung der Tannatfällung im Zellsaft gerbstoffhaltiger Pflanzen durch basische Stoffe ein Schluß auf den Eintritt derselben gestattet ist.

Nun zeigte Traube[1]) in seinen Giftstudien, daß zwischen Herabsetzung der Grenzflächenspannung und Osmose und in ihrem Gefolge auch der Giftwirkung eine weitgehende Parallelität besteht. 0,001 molare Lösungen der Alkaloidbasen, die mir als Ausgangslösungen für die Verdünnungen dienten, haben jedoch im allgemeinen eine Oberflächenspannung, die nur wenig geringer als die des Wassers ist. Doch bestimmte Traube[2]) den Einfluß des Natriumcarbonats auf 1%ige Lösungen von Salzen verschiedener Alkaloide, das eine merkliche Abnahme der Oberflächenspannung infolge Freiwerdens der capillaraktiven Base und damit eine Zunahme der Toxizität zur Folge hat. Werden aus der von ihm[3]) erhaltenen Reihenfolge der Alkaloide, die somit bis zu einem gewissen Grade die Oberflächenaktivität der zugehörigen Basen darstellt. die von mir untersuchten Alkaloide herausgeschrieben, so ergibt sich folgende Reihe:

Strychninnitrat — Cocainchlorhydrat — Chininchlorhydrat — Atropinsulfat — Pilocarpinchlorhydrat — Morphinchlorhydrat. Morphin wurde in den zitierten Versuchen von Traube von Natriumcarbonat in den verwendeten Konzentrationen überhaupt nicht beeinflußt, Pilocarpin nur von größeren Sodamengen, dann folgte das Atropin und dann die übrigen Alkaloide.

Die gute Übereinstimmung zwischen der von Traube erhaltenen und meiner aus der Emulgierungsgrenze und -geschwindigkeit sich ergebenden Reihe wird uns durch den Hinweis auf die Beziehungen zwischen Emulgierung und Permeabilität nicht weiter wundernehmen.

---

[1]) H. Traube, Berl. klin. Wochenschr. 10, 1911. Kolloidchemische Beih. 1912.

[2]) J. Traube, Wirkung von Basen und basischen Salzen auf Alkaloidsalze, diese Zeitschr. 42, 470, 1912.

[3]) Ebenda S. 491.

Digitized by Google

Eine Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Wirksamkeit ist in meinen Versuchen nicht erkennbar. Denn Vertreter der verschiedenen Alkaloidgruppen vermögen den tropfigen Zerfall der Fettknäuel hervorzurufen. Von diesem Gesichtspunkt aus ist es interessant, daß das kräftig emulgierende Codein von dem unwirksamen, nicht permeierenden Morphin sich nur durch eine Methoxylgruppe an Stelle einer Hydroxylgruppe unterscheidet.

Beziehungen des Emulgierungsvermögens der Alkaloide zu ihren Eigenschaften.

Wenn wir uns jetzt die Frage vorlegen, auf welchen Eigenschaften der Alkaloide im besondern ihr Emulgierungsvermögen beruht, so werden wir eine zweckdienliche Diskussion am ehesten noch an die mit den rasch eindringenden Alkaloiden erhaltenen Ergebnisse anknüpfen dürfen, bei denen die Entfaltung ihrer emulgierenden Fähigkeit durch eine mangelhafte Permeabilität des Protoplasmas für diese Stoffe nicht behindert wird. Bei dem tropfigen Zerfall der Fettknäuel, welcher mit einer Oberflächenvergrößerung und daher einer Verringerung der Oberflächenspannung einhergeht, werden mir zunächt zu einer Bewertung der Capillaraktivität der wäßrigen Lösungen dieser Stoffe hingedrängt. Mit einem Traubeschen Stalagmometer, dessen Wasserwert für 23° 58,20 betrug, erhielt ich bei derselben Temperatur folgende Tropfenzahlen:

0,0002	Mol	Strychnin	58,37
0,001	„	Chinin	69,15
0,001	„	Cocain	58,37
0,001	„	Brucin	58,77

Nur die Grenzflächenspannung der Chininlösung weicht erheblich von der des Wassers ab; wenn es daher gerade auf diese Eigenschaft ankäme, müßte das Chinin ganz besonders wirksam sein, d. h. in besonders niedrigen Konzentrationen die Fettknäuel emulgieren, während die Zusammenstellung S. 131 zeigt, daß dies durchaus nicht der Fall ist; die noch emulgierenden Grenzkonzentrationen all dieser Alkaloidbasen liegen nicht weit auseinander.

Ob Unterschiede in der Fettaffinität der hier genannten Basen ihrem verschiedenen Emulgierungsvermögen zugrunde

Digitized by Google

liegen, muß vorläufig mangels quantitativer Untersuchung dieser Verhältnisse dahingestellt bleiben. Doch ist eine derartige Beziehung, wie wir sie als maßgebendes Prinzip bei den Alkoholen und vielleicht auch bei den Phenolen vermuten, nicht glatt von der Hand zu weisen, wenn man das fettreiche Substrat der Fadenknäuel in Erwägung zieht. Ruhland[1]) erwähnt kurz, daß er irgendwelche Beziehungen zwischen Lipoidlöslichkeit und Permeierungsvermögen der Alkaloide nicht habe feststellen können, was jedoch die Existenz solcher zum Emulgierungsvermögen nicht ausschließt.

Aber das Schwergewicht der Alkaloidwirkung bei der Emulgierung der Fettknäuel braucht gar nicht auf den physikalischen Eigenschaften der Alkaloide zu beruhen, möglicherweise kommt gerade dem rein chemischen Reaktionsvermögen der in die Zelle eintretenden Alkaloide eine ursächliche Bedeutung für diese Vorgänge zu. Overton[2]) schied bekanntlich die Alkaloide als basische Narkotica von den indifferenten. Die ersteren sind befähigt, mit den verschiedenen Proteinkörpern der Zellen in salzartige Verbindungen einzugehen und können infolge dieser Eigenschaft eine physiologische Wirkung schon in Konzentrationen ausüben, „die viel zu niedrig sind, um nach Art der indifferenten Narkotica wirksam zu sein." Je stärker die Alkaleszenz, desto besser erfolgt die Salzbildung. Overton dachte bei der Entfaltung narkotischer Wirkungen an Zellproteide saurer Eigenschaften, doch können selbstverständlich auch andere Säuren mit den Alkaloiden reagieren; so bildet die im Zellsaft gelöste Gerbsäure mit Alkaloiden einen Niederschlag von gerbsaurem Alkaloid, eine Reaktion, die nach Overton[3]) der Bildung des Alkaloideiweiß völlig vergleichbar ist. Und in unserem Falle könnte sich ein ähnlicher Vorgang abspielen, indem etwa die in den Fettknäueln enthaltene Fettsäure, z. B. Ölsäure, mit dem Alkaloid zu einer Seife sich verbindet. Seife setzt bekanntlich die Oberflächenspannung des

[1]) W. Ruhland, Weitere Beiträge zur Kolloidchemie und physikalischen Chemie der Zelle, Jahrb. f. wissensch. Botan. 54, 410, 1914.

[2]) l. c. S. 162ff.

[3]) l. c. S. 174; ferner E. Overton, Über die osmotischen Eigenschaften der Zelle usw., Zeitschr. f. physikal. Chem. 22, 207, 1897.

Digitized by Google

Wassers bedeutend herab, und die Erzielung einer haltbaren Emulsion von Öl in alkalisch gemachtem Wasser führt sich auf Adsorption infolge dieser Eigenschaft und die Bildung von Haptogenmembranen um die Ölteilchen zurück[1]). So könnte auch in unserem Falle die Entstehung der Fettsäurealkaloidverbindung der Grund für die Emulgierung der Fettknäuel sein und die Unterschiede in der Wirksamkeit der rasch permeierenden Alkaloide könnten dann auf solche der physikalisch-chemischen Besonderheiten der einzelnen Alkaloidseifen zurückgeführt werden.

Die Gegenwart freier Fettsäure in den Fettknäueln konnte zwar nicht nachgewiesen werden, doch würde für das Zustandekommen der Emulgierung schon eine sehr geringe, mikrochemisch nicht nachweisbare Menge ausreichen. Übrigens könnte es sehr wohl zu einer teilweisen Verseifung des Fettes unter dem Einfluß der Alkaloidbasen kommen. Erinnert sei in diesem Zusammenhang an die Versuche von Traube und Onodera[2]) über den Einfluß von Alkaloidsalzen auf die Verseifung von Äthylacetat durch Kalihydrat. Andererseits aber könnte man einwenden, daß so starke Basen wie die Alkalien die Fettknäuel nicht emulgieren. Doch konnte Czapek[3]) die Erfahrungen Overtons, daß starke Basen wie Kali- und Natronlauge in verdünnten Lösungen nicht in die Zellen eindringen, für Spirogyra und Echeveria bestätigen, und auch ich machte dieselbe Erfahrung an Fontinalisblättern. In 0,001 n-NaOH blieben die Zellen tagelang unversehrt, erst eine 0,01 n-Lösung wirkte mit der Zeit letal. Die Ionen der Alkalimetalle vermögen eben nicht oder nur sehr langsam in diese Pflanzen einzudringen. So fände das Unvermögen der Alkalien, die Fettknäuel zu emulgieren, seine einfache Erklärung in der Undurchlässigkeit der Fontinaliszellen für dieselben. (Betreffs Ammoniak siehe S. 153).

Aber noch ein weiterer Einwand ist möglich, der sich nicht so leicht widerlegen läßt. Bei den rasch eintretenden Alkaloidbasen wäre

---

[1]) Höber, l. c. S. 293ff.

[2]) J. Traube und H. Onodera, Über die katalytischen Wirkungen von Alkaloiden auf verschiedene physikalische und chemische Vorgänge, Intern. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biologie **1**, 148, 1914.

[3]) Fr. Czapek, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. **28**, 155, 1910.

Digitized by Google

zu erwarten, daß die Seifenbildung und daher auch das Emulgierungsvermögen parallel mit ihren basischen Eigenschaften geht. Eine solche Beziehung besteht jedoch nicht; gerade die stärkste der verwendeten Basen, das Brucin ($K = 7{,}2 \cdot 10^{-4}$) bedingt erst bei 0,00075 Mol der Außenlösung einen teilweisen Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen, während die schwächste Base, das Strychnin, dies schon bei 0,0001 Mol vermag. Bei dieser Sachlage läßt sich nur darauf verweisen, daß in einem heterogenen System, wie es die Zelle darstellt, sehr wohl Reaktionshemmungen eintreten könnten, die den zu erwartenden Einfluß der Basizität der Alkaloide verdecken.

Wirksamkeit der freien Alkaloidbasen und ihrer Salze.

Wie Tabelle VI illustriert, besteht zwischen dem Emulgierungsvermögen der Alkaloidbase und des zugehörigen Salzes entweder kein merklicher oder nur ein geringer Unterschied. Für Cocain und sein Chlorid, für Strychnin und sein Nitrat ist die niederste noch wirksame molare Konzentration dieselbe, die Chininbase ist nur doppelt so wirksam als das Chlorid, der Brucinbase kommt ein etwa 3mal so starkes Emulgierungsvermögen zu als dem Brucinnitrat. Auch hinsichtlich des zeitlichen Eintrittes des tropfigen Zerfalles konnte zwischen Base und Salz kein merklicher Unterschied beobachtet werden. Diese Befunde stellen meines Wissens den ersten Fall auf pflanzenphysiologischem Gebiete dar, daß die Wirkung der freien Alkaloidbase die des Salzes nicht oder nur unwesentlich übertrifft. Denn Overton[1]), der die Fällung des im Zellsaft gelösten Gerbstoffes solchen enthaltender Pflanzen methodisch ausarbeitete, fand, daß die Salze der Alkaloide auf Pflanzenzellen weit weniger giftig als die freien Alkaloide wirken. Ruhland[2]), der diese Verhältnisse einer quantitativen Prüfung unterzog, stellte fest, daß Cocainbase erst in einer Verdünnung von $2{,}5 \cdot 10^{-5}$ n eine mit einer 0,01 n-Lösung des Cocainhydrochlorids vergleichbare fällende Wirkung mit gleicher Geschwindigkeit in den Zellen von Spirogyra ausübt. Die Chlorhydrate so giftiger Basen wie des Piperidins und Coniins wurden selbst in hoher Konzentration durch Stunden, ja Tage von Spirogyra ertragen. Overton führt das geringe Fällungsvermögen der Salze im Vergleich zu dem der freien Alkaloid-

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 22, 189, 1897.
[2]) l. c.

Digitized by Google

basen auf die geringe hydrolytische Spaltung der ersteren, also auf den Gehalt derselben an freier Alkaloidbase zurück, wobei angenommen werden muß, daß die Plasmahaut der Spirogyra für die Alkaloidkationen impermeabel ist und nur die Moleküle der hydrolytisch abgespaltenen Alkaloidbase hindurchläßt. Damit wäre in der Tat die geringe Wirksamkeit der Salze in sehr plausibler Weise geklärt. Für die Richtigkeit dieser Hypothese spricht nach Overton die Tatsache, daß ein Zusatz kleiner Mengen freier Säure, der die Hydrolyse des Salzes stark zurückdrängt, die Giftigkeit des Salzes fast völlig aufhebt, und Ruhland erhärtet diese Ansicht unter Berücksichtigung des Einwandes, daß die zugesetzte, rasch in die Zelle eindringende Säure das Ausfallen des gerbsauren Alkaloids möglicherweise verhindern könnte, durch Vergleich der vom Salz und von der freien Base benötigten Konzentrationen, die in derselben Zeit einen Niederschlag gleicher Intensität in den Zellen von Spirogyra hervorrufen. Auch seine Versuche mit Salzen starker und schwacher Säuren, wie auch die plasmolytischen nach der Methode der Summierung der Partialdrucke beweisen, daß für die Wirkung der Salze auf Spirogyra der Grad ihrer hydrolytischen Spaltung in Betracht kommt und daß sie nur nach Maßgabe desselben in die Zelle einzutreten vermögen. Dennoch läßt Ruhland auch die andere Möglichkeit offen, daß in manchen Fällen, wenigstens anfänglich, geringe Mengen des Alkaloidsalzes in die Zelle permeieren könnten.

Es fragt sich nun, ob auch für die Blattzellen von Fontinalis es zutrifft, daß nur die Moleküle der freien Base, nicht aber die Alkaloidkationen in die Zelle eintreten können. Die zur Berechnung des Hydrolysengrades gangbare Rechnung[1]) ergibt, daß eine

0,0005 molare Chininhydrochloridlösung zu 1%,
0,0005 „ Cocainhydrochloridlösung „ 0,8%

hydrolysiert ist, also in einem sehr geringen Betrage. Würde also nur die hydrolysierte Base aus der Salzlösung von der Zelle aufgenommen werden, dann wäre eine gleiche oder nur wenig schwächere Wirkung des Salzes nur so vorstellbar, daß es immer wieder zu einer Nachbildung der von der Zelle auf-

[1]) H. Danneel, Elektrochemie 1, 79, 1916 (Sammlung Göschen).

Digitized by Google

genommenen Base in der Außenlösung kommen muß, wie es das hydrolytische Gleichgewicht verlangt, bis die für die Emulgierung nötige Konzentration innerhalb der Zelle erreicht ist. Dann würde aber das Salz bis zur Entfaltung der gleichen Wirksamkeit einen längern Zeitraum erfordern als die Base, wofür ich bei meinen Untersuchungen — Chininbase und Chininhydrochlorid wirken fast augenblicklich — keinen Anhaltspunkt finde. Und daß bei den Alkaloiden nicht etwa mit sehr großer Geschwindigkeit sich einstellende Gleichgewichte vorliegen, zeigt schon die langsame Fällung der Tannate im Zellsaft gerbstofführender Pflanzen durch Alkaloidsalze, auf die ja diese Überlegung in gleicher Weise anwendbar wäre. Weiter habe ich niemals beobachtet, daß eine unter der Emulgierungsgrenze liegende Konzentration mit der Zeit den tropfigen Zerfall der Fettknäuel herbeigeführt hätte, auch nach tagelanger Einwirkung nicht.

Wollte man trotzdem an diesem Modus der Salzaufnahme festhalten, dann müßte man, um die Geschwindigkeit der Salzwirkung auf die Fontinalisknäuel begreiflich zu machen, annehmen, daß es in den Fontinaliszellen Stoffe gibt, die zu der Alkaloidbase eine besonders starke Affinität besitzen, andern pflanzlichen Objekten wie z. B. Spirogyra aber abgehen.

Viel besser werden diese Verhältnisse durch die später (S. 153) zu beweisende Annahme aufgehellt, daß die Blattzellen von Fontinalis auch für die Alkaloidkationen permeabel sind. Ein Analogon hierzu stellen die Salze basischer Farbstoffe dar, für die Overton und Ruhland[1]) erwiesen, daß das gesamte Salz und nicht die Base allein eintritt — also ein gegensätzliches Verhalten zu den Versuchen dieser Autoren mit Alkaloidsalzen.

Wie hat man sich nun die Wirkungsweise des Alkaloidsalzes in der Zelle vorzustellen? Es liegt kein Grund vor, in der Emulgierung der Fettknäuel durch Base oder Salz eines Alkaloides etwas prinzipiell Verschiedenes zu erblicken. Denn auch das Salz vermag hier wie bei allen sonstigen in der Physiologie bekannt gewordenen Alkaloidreaktionen im Organismus

[1]) Overton, Jahrb. f. wissensch. Botan. **34**, 669, 1900; W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botan. **46**, 17, 1909; Jahrb. f. wissensch. Botan. **51**, 381, 1912.

Digitized by Google

nur durch die in ihm enthaltene Alkaloidbase zu wirken, gleichgültig, ob die Emulgierung der Fettknäuel auf dem chemischen Reaktionsvermögen oder auf den physikalischen Eigenschaften der Alkaloide oder auf beiden beruht. Mit anderen Worten, die Wirkung des Salzes läuft auf eine solche der Base hinaus, die aus ihrer Salzbindung in der Zelle irgendwie in Freiheit gesetzt werden muß. Den absoluten Wert der zur Emulgierung der Fettknäuel erforderlichen Konzentration der Alkaloidbase in der Zelle kennen wir nicht, sie wird abhängig sein von dem zwischen der Außenlösung und der Innenkonzentration sich einstellenden Gleichgewicht; dabei wissen wir aber nicht, welcher Art dasselbe ist, ob es sich um Adsorption oder um echte Verteilung handelt, auch nicht, wie oft wir den Adsorptions- oder Verteilungssatz auf dem Wege von der Zellmembran bis zu den die Fettknäuel aufbauenden Kolloiden anzuwenden haben. So viel aber können wir sagen, daß die zur Emulgierung nötige, ihrer absoluten Größe nach unbekannte Konzentration der Alkaloidbase im Grenzfalle sowohl bei Verwendung der reinen Alkaloidbase wie des Salzes dieselbe sein wird. Wo die noch emulgierende Grenzkonzentration der Außenlösung für Base und Salz dieselbe oder annähernd dieselbe ist, werden alle oder sehr viele Alkaloidkationen des Salzes als Base frei gemacht.

Sind aber im Organismus Bedingungen vorhanden, die zu einer Zerlegung des Alkaloidsalzes und damit zur Befreiung der Base führen? Schon Overton[1]) schreibt: „Wenn in Wasser lösliche Alkaloidsalze in den Organismus eingeführt werden, so werden die Salze durch das Alkali des Blutes, der Lymphe usw. fast vollständig zerlegt; es kommt also tatsächlich bei diesen Salzen nur auf die freien Alkaloide an.“ So wäre es auch denkbar, daß in den Zellen der Fontinalisblätter das Alkaloidsalz schon in dem im allgemeinen schwach alkalisch reagierenden Plasma zerlegt wird und die freie Base dann ebenso wirken könnte als die aus der Außenlösung in die Zelle eingedrungene. Trifft diese Ansicht zu, danu müßten die Salze stärkerer Alkaloidbasen, die im Plasma aus der Salzverbindung am schwersten freigemacht würden und daher auch nur in geringer Menge in den

[1]) l. c. (Narkose) S. 162.

Digitized by Google

Zellsaftraum übertreten könnten, am schwächsten emulgieren und umgekehrt, die Salze der schwächsten Basen müßten die wirksamsten sein. Das ist in der Tat so, soweit ich es nach den mir zur Verfügung stehenden Daten beurteilen kann.

	Dissoziationskonstante[1])	Die noch wirksame Grenzkonzentration
Strychnin . . .	$1{,}43 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-4}$ Mol
Chinin	$2{,}16 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-4}$ „
Cocain	$4{,}0 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-4}$ „
Brucin	$7{,}2 \cdot 10^{-4}$	$2{,}5 \cdot 10^{-4}$ „

Selbst wenn daher die Basen der hier verzeichneten Alkaloide für sich allein sämtlich bei derselben Grenzkonzentration ihr Emulgierungsvermögen einbüßen würden, so müßten trotzdem schon, im Falle unsere Hypothese zutrifft, die Salze dieser Basen in der angegebenen Folge eine Reihe bilden. Dazu kommt aber noch, daß die Basen für sich allein schon deutliche Unterschiede in ihrer Wirksamkeit aufweisen, welche mit zunehmender Basizität gleichfalls abnimmt, so daß sich diese beiden Vorgänge summieren.

Die Spaltung eines Alkaloidsalzes im Organismus braucht aber nicht auf rein chemischem Wege zu erfolgen, auch durch verschieden starke Adsorption seiner Ionen könnte es dahin kommen. Erinnert sei besonders an die Spaltung stark dissoziierter Farbsalze durch verschiedene Adsorbentien[2]). „Ferner ist Ionenadsorption bei der Aufnahme von Alkaloidbasen und von vielen Anilinfarben in lebende Zellen nach den Ermittlungen von Szücs vorauszusetzen“[3]). Sieht man jedoch von der Ionenadsorption ab und will man eine solche nur für die Basenmoleküle gelten lassen, dann kann auch auf diesen Fall die Erörterung auf S. 137ff. Anwendung finden, nur würde sich die Nachlieferung der Basenmoleküle innerhalb der Zelle mit großer Geschwindigkeit abspielen.

Man könnte noch darauf verweisen, daß die Abspaltung der Al-

[1]) V. H. Veley, The affinity values of certain alkaloids. Journ. chem. soc. **95**, 758, 1909.

[2]) H. Freundlich, Capillarchemie, **1909**, 168.

[3]) Zitiert nach Fr. Czapek, Ausblicke auf biologische Adsorptionserscheinungen, Jahrb. f. wiss. Bot. **56**, 104, 1915.

Digitized by Google

kaloidbase aus dem Salz schon in der Plasmahaut[1]) erfolgt und es demnach nicht die Alkaloidionen, sondern die Basenmoleküle sind, die in das Innere der Zelle eintreten. Meiner Meinung nach wäre das nur ein Wortstreit, und wir könnten zweifellos auch in diesem Falle von einer Aufnahme sprechen, wie etwa eine Farbbase aus dem Salz von Wolle aufgenommen wird.

Noch einem Einwand soll begegnet werden. Man könnte den Grund dafür, daß die Alkaloidbase nur wenig stärker als das Salz emulgiert, darin suchen, daß die im destillierten Wasser gelöste Base mit der in ihm befindlichen, der Atmosphäre oder der Atmung der Fontinalisblätter entstammenden Kohlensäure ein Salz gebildet hat und daher in ihrer Wirksamkeit stark herabgesetzt ist. Auch die feste Substanz wird vermutlich kleine Mengen Kohlensäure aus der Luft gebunden haben, doch kann es sich dabei nur um Spuren handeln, die ich chemisch nicht nachweisen konnte. Wohl aber muß die Möglichkeit einer Carbonatbildung für die wäßrigen Lösungen der Base in Betracht gezogen werden. Selbstverständlich besteht die gleiche Gefahr auch in Versuchen über Gerbstoffällung in Spirogyrazellen z. B., so daß mit der Carbonatbildung für sich allein der Unterschied in der Wirkung der Alkaloidbasen auf diese beiden Pflanzen nicht erklärt werden könnte. Durch Berechnung[2]) ist es möglich, sich eine Vorstellung von der Menge des in einer wäßrigen Basenlösung unter den gegebenen Versuchsbedingungen gebildeten kohlensauren Alkaloids zu machen, und zwar soll diese rechnerische Betrachtung für den Fall der Chininbase angestellt werden.

Nach Knox[3]) tritt bei der Wasserdestillation, auch wenn ein Übertritt der Kohlensäure vermieden wurde, doch wieder bei der Verflüssigung des Wassers aus der Atmosphäre bei normaler Zusammensetzung derselben ungefähr 0,5 mg CO_2 pro Liter ein; für unsere Erwägungen scheint

---

[1]) Daß eine solche Spaltung schon in den Gelen der Zellmembran sich vollzieht, ist nach unseren heutigen Anschauungen unwahrscheinlich. Czapek, ebenda, 96.

[2]) Meinen Kollegen, Dozenten Dr. K. L. Wagner und Frau Dr. G. Kornfeld, mit welchen ich diese und andere in vorliegender Arbeit aufgeworfenen physikalisch-chemischen Fragen diskutierte, bin ich für die mir zuteil gewordene Belehrung und Anregung zu vielem Danke verpflichtet.

[3]) Zitiert nach Kohlrausch und Holborn, Das Leitvermögen der Elektrolyte 1898, 112.

Digitized by Google

es nicht zu hoch gegriffen, daß ein Liter 6 mg CO_2 aus der Laboratoriumsluft aufgenommen hat, somit $\frac{6}{44} = 0{,}14$ Millimol CO_2 enthält. Bei Gegenwart von 0,00025 Mol oder 0,25 Millimol reiner Chininbase würden $\frac{14}{25} \cdot 100 = 56\,\%$ derselben in primäres Chinincarbonat umgewandelt werden. Von diesen 56% Chinincarbonat, dem Salz einer schwachen Base und einer schwachen Säure, sind aber etwa 16% zu Base und Säure hydrolisiert, wie folgende nach Lundén[1]) ausgeführte Berechnung ergibt. In der Gleichung

$$\frac{K_{CO_2} \times K_{Chin.}}{K_{H_2O}} = \frac{(1-x)^2 \cdot \gamma^2}{x^2}$$

werden die entsprechenden Werte (für γ, den Dissoziationsgrad des Salzes, wurde der Wert 0,98 angenommen) eingesetzt:

$$\frac{4{,}4 \cdot 10^{-7} \times 2{,}16 \cdot 10^{-7}}{1{,}14 \cdot 10^{-14}} = \frac{(1-x)^2 \cdot 0{,}98^2}{x^2}$$

Die Auflösung dieser Gleichung gibt für den hydrolisierten Anteil x den beiläufigen Wert von $x = 0{,}25$, d. s. 14% von 56% des Chinincarbonats. In einer 0,00025 molaren Lösung der Chininbase sind demnach bei einem angenommenen Gehalt von 6 mg CO_2 in 1 l etwa 42% Chinincarbonat vorhanden, also immer noch fast 60% freier Chininbase, während die niederste noch wirksame Konzentration des Chininhydrochlorids nur zu 1% hydrolisiert ist. Eine 0,0005 molare Chininhydrochloridlösung enthält somit $5{,}10^{-6}$, eine zu etwa 40% in Carbonat umgewandelte Chininbasenlösung von 0,00025 Mol aber $150 \cdot 10^{-6}$ Mol freie Chininbase; wenn man sich streng auf den Boden der Overtonschen Hypothese stellen wollte, daß nur die Alkaloidbase in die Zelle einzutreten vermag, müßte die Chininbasenlösung daher etwa 30 mal stärker wirken als das Salz.

Die Bildung des kohlensauren Salzes des Chinins durch Auflösung der Base in CO_2-haltigem Wasser reicht demnach nicht aus, das nur doppelt so große Emulgierungsvermögen derselben gegenüber dem Chininhydrochlorid auf Verringerung der Chininbasenkonzentration zurückzuführen, und eine ähnliche Überlegung trifft auch für die übrigen Alkaloide zu.

Im vorstehenden wird sonach das starke Emulgierungsvermögen der Alkaloidsalze auf das der zugehörigen Basen zurückgeführt. Die große Geschwindigkeit, mit welcher auch die Salze den tropfigen Zerfall der Fadenknäuel herbeiführen, erklärt sich ungezwungen aus der Annahme, daß die Fontinaliszellen auch für die Alkaloidkationen permeabel sind und die freie Base erst im Innern der Zelle abgespalten wird. Eine

[1]) H. Lundén, Affinitätsmessungen an schwachen Säuren und Basen 1908.

Digitized by Google

weitere Stütze hierfür bildet das Ergebnis folgenden Versuches, in welchem die Chininbase mit dem Chininhydrochlorid hinsichtlich ihrer letalen Wirksamkeit auf die Blätter von Fontinalis untersucht wurde.

Tabelle VII.

Materialprobe: 0,0005 Mol Chininhydrochlorid ++
0,00025 „ „ —

	Tote Zellen in Prozenten der Blattfläche nach									
	15^m	1^h	3^h	7^h	15^h	21^h	27^h	2^d	4^d	7^d
0,00025 Mol Chininbase . .	0	0	0	10	100					
0,0001 „ „ . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 geschäd.
0,000075 „ „ . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 geschäd.
0,0005 Mol Chininhydrochlor.	0	0	35	95	100					
0,00025 „ „	0	0	0	5	5	10	10	35	50	50
0,0001 „ „	0	0	0	0	0	0	0	5	20	20

Das hier ersichtliche Ergebnis wird nur vom Gesichtspunkt der Chininionenaufnahme in die Zelle verständlich. Pflichtet man der Auffassung bei, daß das Salz in die Zelle eindringt und erst hier in bedeutendem Maße zerlegt wird, muß man die gleichen molaren Konzentrationen der Base und des Salzes miteinander vergleichen, dann ist in der Konzentration 0,00025 Mol die Base giftiger als das Chlorid, während die Konzentration 0,0001 Mol wohl als gleich ungiftig bezeichnet werden darf.

Verstärkung der Wirkung der Alkaloide durch Hydroxylionen.

Daß die Wirkung der Alkaloide auf Zusatz von Alkalicarbonat wesentlich verstärkt werden kann, zeigen die Arbeiten von Bignon, Gros, Pfibram, Laewen, Prowazek, Traube[1]). Gros führte die Alkaloidverstärkung auf Hydrolyse mit gegenseitiger Umsetzung, auf die stärkere Wirkung der freien und gelösten Alkaloidbase zurück, in quantitativen Versuchen zeigte Traube[1]), daß durch Sodazusätze die Giftwirkung derselben auf Kaulquappen bedeutend gesteigert werden kann, und durch stalagmometrische Messungen wies er nach, daß parallel mit der Erhöhung der Giftigkeit eine Vermehrung der Tropfenzahl, also eine Verminderung der Oberflächenspannung einhergeht. Diese Befunde deutete Traube so, daß durch das Alkalicarbonat ein Teil der Alkaloidbase frei wird, welche infolge ihrer größeren Oberflächenaktivität die

[1]) J. Traube, diese Zeitschr. 42, 170, 1912. Daselbst Zitate.

Digitized by Google

reine Salzlösung an Tropfenzahl übertreffen muß und also leichter als dieses in den Organismus eintritt. Traube und Onodera[1]) sprechen sich dahin aus, „daß die Wirkung des Alkalis auf Alkaloidsalzlösungen mit der Fähigkeit der Alkaloide zusammenhängt, in den kolloidalen Zustand überzugehen". Des näheren untersuchten in jüngster Zeit Berczeller und Seiner[2]) die Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Konzentration der Alkaloidsalze und der Lauge gleichfalls mit Hilfe des Stalagmometers.

Auch in meinen Versuchen bewirkte der Zusatz von Natriumcarbonat zu der Lösung eines Alkaloidsalzes ein bedeutendes Ansteigen des Emulgierungsvermögens. Besonders eingehend wurde daraufhin das Chininhydrochlorid untersucht; die Resultate werden durch folgendes Diagramm veranschaulicht.

Tabelle VIII.

Es bedeutet:
\+ Fettknäuel emulgiert.
— Fettknäuel unverändert.

Mol Chininhydrochlorid	Norm. Natriumcarbonat: 0	0,0001	0,00025	0,0005	0,00075	0,001
0,001	+	+	+	+	+	+
0,00075	+	+	+	+	+	+
0,0005	+	+	+	+	+	+
0,00025	—	—	+	+	+	+
0,0001	—	—	—	+	+	+
0,000075	—	—	—	—	+	+
0,00005	—	—	—	—	+	+
0,000025	—	—	—	—	—	+
0,00001	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—

Die Gemische von Chininhydrochlorid und Natriumcarbonat wurden derart hergestellt, daß von einer durch Wägung hergestellten Chininhydrochloridlösung und einer filtrierten Sodalösung soviel Kubikzentimeter zugesetzt wurden, daß die links und oben angeschriebenen Verdünnungen resultierten.

Schon 0,00025 n-Na_2CO_3 steigert die emulgierende Wirkung des Chinins um das Doppelte und 0,001 n-Na_2CO_3 erhöht sie um das 20fache.

Anstatt des Natriumcarbonats läßt sich aber auch jede

[1]) J. Traube und H. Onodera, Über den Kolloidzustand von Alkaloiden. Int. z. f. phys. chem. Biologie 1.

[2]) L. Berczeller und M. Seiner, Über die Oberflächenspannung von Alkaloidlösungen. Diese Zeitschr. 84, 80, 1917.

Digitized by Google

andere Base verwenden. Hier ein Versuch mit Natriumhydroxyd, dessen Konzentration 0,001 Normalität betrug:

Tabelle IX.

Es bedeutet: + Fettknäuel emulgiert, ∓ „ z. Teil „, — „ unverändert	Mol Chininhydrochlorid 0,000025	0,00005	0,000075	0,0001	0,00025	0,0005	0,00075	0,001	0,0025	0,005
NaOH Ø	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
NaOH 0,001 normal	—	—	—	∓	+	+	+	+	+	+

Im folgenden Versuch wurde die noch eben verstärkende NaOH-Konzentration ermittelt.

Tabelle X.

	Mol Chininhydrochlorid 0,0005	0,00025
Normal NaOH 0,001	+	+
0,0005	+	+
0,0001	+	+
0,00005	+	+
0,00001	+	—
0,000005	+	—
0	+	—

Auch die Morphinbase vermag die Chininhydrochloridwirkung zu verstärken.

Tabelle XI.

	Mol Morphinbase Ø	0,001
Mol Chininhydrochlorid 0,0005	+	+
0,00025	—	+
0,0001	—	−+
0,000075	—	—

Offenbar kommt es nur auf die Menge der hinzugefügten OH-Ionen an; eine schwache Base wie das Morphin hat demnach einen geringen Einfluß, in Sodalösungen wirken die infolge der hydrolytischen Spaltung vorhandenen OH-Ionen, und wenn nun das viel stärker basische NaOH nicht einen deutlich stärkeren Einfluß auf die Herabsetzung der noch emulgierenden Grenzkonzentration als das Natriumcarbonat hat, so erscheint

Digitized by Google

dies durch die Bildung des kohlensauren Natriums in den hochverdünnten NaOH-Lösungen infolge der darin gelösten Kohlensäure verständlich.

Wie ist nun diese auffällige Alkaloidverstärkung erklärbar? Vorausgeschickt muß werden, daß eine bloße Natriumcarbonat- oder -hydroxydlösung auch nach Tagen die Fettknäuel nicht emulgiert; es kann sich daher keinesfalls um einen summativen Effekt der beiden Stoffe handeln. Aber auch das Freiwerden der Chininbase durch den Alkalizusatz kann für sich allein die bedeutende Verstärkung nicht aufklären, denn in unseren Versuchen ist die Chininbase nur doppelt so wirksam als ihr Hydrochlorid. Die Antwort werden uns die folgenden Versuche geben, in denen die freie Chininbase mit Natriumcarbonat kombiniert wurde; für die Darstellung der Resultate dieser Versuchsreihen wurde gleichfalls die Diagrammform gewählt.

Tabelle XII.

Es bedeutet: + Fettknäuel emulgiert, ∓ „ teilweise „, — „ unverändert	Normal Natriumcarbonat						
Mol Chininbase	0	0,0001	0,00025	0,0005	0,00075	0,001	0,005
0,0005	+	+	+	+	+	+	+
0,00025	+	+	+	+	+	+	+
0,0001	—	—	+	+	+	+	+
0,000075	—	—	—	+	+	+	+
0,00005	—	—	—	—	+	+	+
0,000025	—	—	—	—	—	∓	∓
0,00001	—	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—	—

Natriumcarbonat vermag von 0,00025 Normalität aufwärts die Wirksamkeit des Chininhydrochlorids zu steigern. Nun erscheint die 20 fache Verstärkung der Chininchloridwirkung durch 0,001 n-Soda (Tabelle VIII) erklärt, sie setzt sich zusammen aus der doppelt so hohen Wirksamkeit der freigewordenen Chininbase, als jene des Salzes beträgt (Tabelle VI), und aus der 10 fachen Förderung der Chininbasenwirkung durch Natriumcarbonat (Tabelle XII).

Aber auch andere Alkaloidbasen werden durch Alkalizusatz wirksamer, wie folgende Beispiele zeigen:

Digitized by Google

Tabelle XIII.

		Allein	Mit 0,001 n-NaOH
Cocainbase	0,0005 Mol	+	+
	0,00025 „	—	+
	0,0001 „	—	+
Brucinbase	0,00075 Mol	+	+
	0,0005 „	—	+
	0,00025 „	—	—+
	0,0001 „	—	—
Strychninbase	0,00025 Mol	+	+
	0,0001 „	—+	+
	0,000075 „	—	—+
	0,00005 „	—	—

Codeinbase bewirkte in 0,0005 Mol Konzentration mit 0,0005 n-NaOH noch teilweisen Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen, nach Neutralisierung des zugesetzten Alkalis verschob sich die Wirksamkeitsgrenze auf 0,0025 Mol.

Morphin- und Coffeinbase blieben auch bei starkem Zusatz von Alkali und langer Versuchsdauer unwirksam.

Es drängt sich nun die Frage auf, worauf die hier an mehreren Beispielen gezeigte Verstärkung der emulgierenden Wirkung der freien Alkaloidbasen durch OH-Ionen beruht. Im Anschluß an seine früher (S. 135) erwähnten Untersuchungen und von Versuchen mit wäßrigen Lösungen der freien Base ausgehend zeigte Traube im Verein mit Onodera[1]), daß auch freie Alkaloidbasen durch Zusatz von Alkali zu ihren wäßrigen Lösungen oberflächenaktiver und damit giftiger für Kaulquappen werden können. Unter den von mir zu ähnlichen Versuchen herangezogenen Alkaloiden untersuchten sie das Chinin und Coffein. Bei einer fast gesättigten Lösung des letzteren bewirkte Alkalizusatz keine Änderung der Tropfenzahl; damit steht im Einklang, daß auch in meinen Versuchen diese Base selbst in stark alkalischen Lösungen nicht wirksamer wurde. Für die Chininbase stellte Traube fest, daß 10 ccm einer Chininlösung von der Tropfenzahl 54,0 durch Zusatz 1 ccm 0,5 n-Sodalösung die Tropfenzahl 65,0, verbunden mit einer viel stärkern Giftigkeit für Kaulquappen ergibt. Ich er-

[1]) l. c., Intern. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol. 1.

Digitized by Google

mittelte mit dem Stalagmometer (Wasserwert 58,20 Tropfen bei 23°) die Tropfenzahlen für folgende Basen bei 23°:

	Allein	Mit 0,001 n-NaOH
0,001 m Chininbase	69,15	73,80
0,001 m Cocain	58,37	60,36
0,001 m Brucin	58,77	59,10

Es ergibt sich in der Tat eine, wenn auch geringfügige Herabsetzung der Oberflächenspannung der Basen durch Alkali, die aber um so bemerkenswerter ist, als sie mit der Verstärkung ihres Emulgierungsvermögens parallel geht. Auch die Tropfenzahlen einer 0,01 mol. Kodein- und Morphinlösung mit 0,01 n-NaOH harmonieren mit ihrer Fähigkeit bzw. Unfähigkeit, die Fettknäuel zu emulgieren:

0,01 m Kodein in 0,01 n-NaOH	65,74
0,01 m Morphin in 0,01 „	58,45

Traube und Onodera führen die Tatsache, daß die Lösungen freier Alkaloide auf Zusatz von Alkali eine Erhöhung der Tropfenzahl und Giftigkeit erfahren, auf ihre Eigenschaft zurück, oberhalb eines gewissen Molekulargewichtes in Lösungen kolloidale Aggregate zu bilden, die auf Alkalizusatz sich desaggregieren. Diese Eigenschaft käme dem Akonitin, Veratrin, Chinin, Atropin, Physostigmin zu, dem Pilocarpin, Coffein, Nicotin und Coniin nicht. Auch nach Ruhland[1]) lösen sich die freien Basen der meisten Alkaloide in Wasser kolloidal, ihr Dispersitätsgrad ist aber gewöhnlich noch höher als jener der höchst dispersen basischen Farbstoffe. Eine Brucin- oder Cocainlösung verrät ihren kolloidalen Zustand schon durch die Schaumbildung beim Schütteln, auch das Chinin gibt typische Ausfällung im Filtrierpapier und ist daher den Kolloiden zuzuzählen. Die Versuche desselben Autors über die Diffusion der Alkaloide im Gelatinegel stimmen mit dem erfahrungsgemäß meist raschen Eintritt dieser Stoffe in die Zelle überein. Die Vergrößerung der Oberfläche des Alkaloids durch Alkalizusatz wird bei Vorgängen, die von der Oberfläche abhängig sind, zweifellos von großer Bedeutung sein. Neben der Erhöhung des Dispersitätsgrades, der bei den Alkaloiden schon ohnehin sehr hoch ist, könnten aber für die Erklärung der Verstärkung der emulgierenden Wirkung von Alkaloiden durch Hydroxylionen auch noch andere Umstände in Betracht zu ziehen sein und an dem am eingehendsten untersuchten Beispiel des Chinins erläutert werden.

Der erste betrifft die Möglichkeit einer Carbonatbildung der in

[1]) l. c.

Digitized by Google

kohlensäurehaltigem Wasser gelösten Chininbase, die wie besprochen nicht ausreicht, die nur wenig stärkere Wirksamkeit der freien Base zu erklären. Für die Alkaloidverstärkung durch Alkali mag aber die Befreiung der wirksameren Base aus dem kohlensauren Salz nicht ganz belanglos sein.

Das andere Moment, das ich zur Deutung der Alkaloidverstärkung durch OH-Ionen mit heranziehen möchte, ist die Löslichkeitsbeeinflussung der Chininbase durch Alkalizusatz: Ob die Chininbase adsorptiv oder auf dem Wege echter Verteilung in die Zelle aufgenommen wird, stets wird ein bestimmtes Verhältnis zwischen den Konzentrationen der Chininbase in der Außenlösung (c_a) und in der Zelle (c_i) herrschen, das mit Rücksicht auf die Capillaraktivität und Fettaffinität der Chininbase ein echter Bruch sein wird: $\frac{c_a}{c_i} < 1$. In der Außenlösung steht die Ionenkonzentration zu der der undissoziierten Moleküle nach dem Massenwirkungsgesetz gleichfalls in einem konstanten Verhältnis, das durch die Dissoziationskonstante des Chinins

$$K_{CH} = \frac{[Chin'] \cdot [OH']}{[Chin.\ OH]} = 2{,}16 \cdot 10^{-7}$$

bestimmt ist. Aus dieser Gleichung läßt sich die Größe des ionisierten Anteiles für irgendeine Konzentration berechnen;

0,000 25 Mol Chininbase enthält $7{,}4 \cdot 10^{-6}$ Mol = 3% Chin' oder OH'
0,000 025 „ „ „ $2{,}3 \cdot 10^{-6}$ „ = 9,2% „ „ „

also einen geringen Betrag, wie es ja der geringen Stärke dieser Base entspricht. Werden nun durch Alkalizusatz OH' hinzugefügt, so wird die Dissoziation der Chininbase zurückgedrängt, die [Ch OH] der Außenlösung wird erhöht. Dann muß aber auch die Konzentration der Chininmoleküle in der Zelle in dem durch das Adsorptionsgleichgewicht oder den Verteilungssatz gegebenen Verhältnis steigen. Es handelt sich also um etwas Ähnliches wie beim Ausfallen des Chinins aus einer gesättigten Lösung desselben beim Versetzen mit Alkali. Der Mehrbetrag der infolge dieser Löslichkeitsherabsetzung in die Zelle eintretenden Chininmoleküle wird nicht groß sein, wird aber an der Verstärkung der Alkaloidwirkung durch Alkali sicherlich mitbeteiligt sein. Mag dem wie immer sein, jedenfalls vollzieht sich die Beeinflussung der Alkaloidbase durch die OH-Ionen schon in der Außenlösung und nicht erst in der Zelle, denn die Alkalien, wie NaOH oder Na_2CO_3, treten, wenn überhaupt, dann nur sehr langsam in die Zelle ein.

Zusatz von Alkalien befähigt aber nicht nur an sich unwirksame Konzentrationen zum Emulgieren, sondern erhöht auch ihre sonst sehr geringe Giftigkeit ganz beträchtlich, wie folgender Versuch zeigt, in dem die letale Einwirkung solcher Verdünnungen mit und ohne Zusatz von Alkali untersucht wurde.

Digitized by Google

Tabelle XIV.

Materialprobe: 0,0005 Mol Chininhydrochlorid ++
0,00025 „ „ —.

	Tote Zellen in Prozenten der Blattfläche nach									
	15m	1h	3h	7h	15h	21h	27h	2d	4d	7d
0,00025 m Chininbase	0	0	0	10	100					
0,0001 m „	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,000075 m „	0	0	0	0	0	0	0	0	0	geschäd. 0 geschäd.
0,00025 m Chininbase + 0,001 n-NaOH	0	0	70	100						
0,0001 m „ + „	0	0	0	50	100					
0,000075 m „ + „	0	0	0	0	5	20	30	30	100	
0,001 n-NaOH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Herabsetzung der Wirksamkeit von Alkaloidsalzen durch H-Ionen.

Overton[1]) zeigte, daß die gerbstoffällende Wirkung der Alkaloidsalze auf Spirogyrazellen durch Zusatz sehr geringer Mengen freier Säure fast gänzlich aufgehoben werden kann. Diese Unwirksamkeit schrieb er mit Recht der Zurückdrängung der hydrolytischen Spaltung des Salzes durch die Säure zu, welcher Anschauung sich auch Ruhland[2]) anschloß. Denn durch Zusatz von H-Ionen wird die Dissoziation des Wassers so weit zurückgedrängt, daß es zur Bildung freier Base, für die die Spirogyrazellen allein permeabel sind, fast gar nicht mehr kommt[3]).

Auch Weewers[4]) konstatierte, daß die Giftigkeit einer Chininhydrochloridlösung für das Parenchym der roten Rübe durch Hinzufügung einer Salzsäurelösung abgeschwächt wird, und auch sonstige Erfahrungen[5]) lassen erkennen, daß durch Säuren die Wirkung von Alkaloiden im allgemeinen eine Abschwächung erfährt.

Durch stalagmometrische Messungen haben Berczeller und Seiner[6]) gezeigt, daß angesäuerte Chininhydrochloridlösungen stets eine höhere Oberflächenspannung besitzen als die Lösungen ohne Säurezusatz, was sie gleichfalls mit einer Zurückdrängung der Hydrolyse erklären.

Auch das Emulgierungsvermögen der Alkaloidsalze für die Fettknäuel in den Fontinalisblättern nimmt durch Säurezusatz

---

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 22, 1897.

[2]) Jahrb. f. wissensch. Botan. 54, 391, 1914.

[3]) R. Höber, l. c. S. 187.

[4]) Th. Weewers, die letale Einwirkung einiger organischer Giftstoffe auf die Pflanzenzelle. Rec. Trav. botan. Néerl. 9, 312, 1914.

[5]) Fr. Czapek, Biochemie der Pflanzen 1, 208, 1913.

[6]) l. c.

Digitized by Google

erheblich ab, wie folgende Beispiele zeigen. Auch hier wurde das Chininhydrochlorid am eingehendsten geprüft.

Tabelle XV.

Es bedeutet: ++: gänzliche Emulgierung, +: teilweise „, —: keine Emulgierung		Normal Salzsäure					
		0,001	0,0005	0,0001	0,00006	0,00004	0
Mol Chininhydrochlorid	0,005	+					
	0,0025	+					
	0,001	—	+	++	++	++	++
	0,00075	—	—	+	+	++	++
	0,0005	—	—	—	+	+	++
	0,00025	—	—	—	—	+	+
	0,0001	—	—	—	—	—	—

Schwefelsäure hemmt in gleicher Weise wie Salzsäure, wie folgender Versuch zeigt, zu dem anderes Material diente.

Tabelle XVI.

Bedeutung der Zeichen wie in Tabelle XV		Allein	Mit 0,0001 n-Salzsäure	Mit 0,0001 n-Schwefelsäure
Mol Chininhydrochlorid	0,001	++	—	—
	0,00075	++	—	—
	0,0005	++	—	—
	0,00025	—	—	—
	0,0001	—	—	—

Nunmehr klärt sich auch die Unwirksamkeit des Chininbisulfates auf, die ich bereits in meiner ersten Arbeit der Gegenwart von H-Ionen zuschrieb. Durch Zusatz von Na_2CO_3 kann sie aufgehoben werden:

Konzentration des Chininbisulfats 0,0005 Mol.

Mit 0,005 n-Na_2CO_3 ++
„ 0,001 n- „ ++
„ 0,0005 n- „ —
„ 0,0001 n- „ —

Aber auch andere Alkaloidsalze verlieren durch Säurezusatz ihre Wirksamkeit.

Digitized by Google

Tabelle XVII.

Bedeutung der Zeichen dieselben wie in Tabelle XV		Allein	Mit 0,0001 n-HCl
Mol Cocain-hydrochl.	0,001	++	—
	0,00075	++	—
	0,0005	++	—
	0,00025	—	—
Mol Strychnin-nitrat	0,005	++	—
	0,0025	++	—
	0,001	++	—
	0,00075	++	—
	0,0005	++	—
	0,00025	+	—
	0,0001	+	—

Besonders stark wird die Wirksamkeitsgrenze beim Strychninnitrat durch Ansäuerung zurückgedrängt. Auch die Wirkung des Codeinhydrochlorids wird durch Säurezusatz aufgehoben.

Zur Erklärung dieser Befunde ist die oberwähnte Deutung Overtons, die auf der Annahme fußt, daß die Zellen nur für die freie Alkaloidbase permeabel sind, nicht anwendbar, denn es wurde mit großer Wahrscheinlichkeit dargetan und wird gleich bewiesen werden, daß auch die Alkaloidkationen in die Fontinaliszellen permeieren. Wie soll aber dann die Schwächung der Alkaloidwirkung durch Säure aufgefaßt werden?

Man könnte vielleicht meinen, daß die H-Ionen das Alkaloidsalz dadurch unwirksam machen, daß sie die Plasmahaut für die Alkaloidkationen impermeabel machen. Daß dem aber nicht so ist, zeigt folgender Versuch, in dem die Abtötungszeit der Fontinalisblätter in angesäuerten und nicht angesäuerten

Tabelle XVIII.

		Tote Zellen in Prozenten der Blattfläche nach									
		15m	1h	3h	7h	15h	21h	27h	2d	4d	7d
Mol Chinin-hydrochlorid	0,0005	0	0	35	95	100					
	0,00025	0	0	0	5	5	10	10	35	50	50
	0,0001	0	0	0	0	0	0	0	5	20	20
	0,0005 + 0,0001 n-HCl	0	10	80	95	100					
	0,00025 + „	0	5	10	60	90	90	95	100		
	0,0001 + „	0	0	5	10	15	20	50	50	50	50
	0,0001 n-HCl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Digitized by Google

Chininhydrochloridlösungen ermittelt wurde. Derselbe wurde gleichzeitig und mit demselben Material wie die Versuche Tabelle VII und XIV ausgeführt.

Ein in der Tat unerwartetes Ergebnis! Chininhydrochloridlösungen mit Zusatz freier Säure führen auch den Tod der Zellen herbei und sind sogar giftiger als die nicht mit Säure versetzten, obwohl sie keine hydrolytisch abgespaltene freie Base enthalten. Auch das Chininbisulfat tritt in die Zellen ein, denn in 0,001 Mol dieses Salzes liegende Blätter waren nach 5 Stunden zur Gänze (100 %) tot, damit ist meiner Meinung nach auch der Beweis für die bisher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgestattete Ansicht erbracht, daß die Blattzellen von Fontinalis für Alkaloidkationen permeabel sind. Denn nur unter dieser Voraussetzung wird die Giftwirkung einer mit freier Säure versetzten Chininhydrochloridlösung verständlich.

Worin die Giftigkeit des ionisierten Alkaloidsalzes begründet ist, ist schwer zu sagen. Nehmen wir an, daß sie auf der Wirkung der im Plasma frei gewordenen Base beruht, dann bleibt es unverständlich, warum die Fettknäuel nicht emulgiert werden. Entweder verhindern die H-Ionen schon die Spaltung des Salzes — dann ist aber die Giftwirkung des Alkaloidsalzes nicht leicht faßbar — oder falls doch die Base frei gemacht würde, vereiteln dieselben den Zerfall der Fadenstrukturen in Tröpfchen, sei es, daß sie der Base den Zutritt zu den Fettknäueln verwehren, sei es, daß sie in irgendeiner Weise den Mechanismus der Emulgierung behindern. Eine Zurückführung des im allgemeinen schwächern Emulgierungsvermögens der Alkaloidsalze gegenüber dem der Basen auf das Vorhandensein der infolge der hydrolytischen Spaltung entstehenden H-Ionen scheint nicht angängig zu sein, weil sich keine Beziehungen zwischen dem Hydrolysengrad und der unterschiedlichen Wirkung von Base und Salz ergeben.

Ammoniak und seine Salze.

Das Ammoniak hat in seinen Wirkungen so manche Ähnlichkeit mit den Alkaloiden, weshalb es auch hier im Anschluß an dieselben abgehandelt werden soll.

Während die noch emulgierende Grenzkonzentration bei den Alkaloiden sich scharf ermitteln läßt, ist sie für Ammoniak wegen ihrer geringen Schärfe schwer erkennbar; der Zerfall der Fadenknäuel in Tröpfchen ist hier unvollständig, auch in den höchsten verwendeten Konzentrationen treten häufig die als

Digitized by Google

Vorstadien der Emulgierung anzusprechenden Netz- und Schaumbildungen auf, und störend wirkt endlich auch der Umstand ein, daß die durch Ammoniak bewirkte Emulgierung rasch zurückgeht, was vermutlich mit der allgemeinen Schädigung der Zellen zusammenhängt. Es mußte daher schon wenige Minuten nach dem Einlegen beobachtet werden. Die Grenze dürfte bei 0,005 n-Ammoniak liegen, doch beobachtete ich gelegentlich bei noch tieferen Konzentrationen teilweise Auflösung in den basalen Zellen, das Auftreten einzelner Tröpfchen in Molekularbewegung. Zusatz von NaOH verstärkt die NH_3-Wirkung insofern etwas, als auch in 0,0025 und 0,001 n-NH_3 teilweise tropfige Auflösung der Fettknäuel eintritt, eine Analogie zu den mit Alkaloiden gemachten Erfahrungen. Zusatz von NH_4Cl vermochte die Grenzkonzentration nicht sichtlich zu verschieben.

Ammoniak, das im Gegensatz zu den Alkalien in die Zellen leicht und rasch eindringt, vermag die Grenzflächenspannung des Wassers gegen Luft nicht herabzusetzen, dagegen ist seine „Lipoidlöslichkeit" oder besser seine Affinität zu den Fetten nachgewiesen worden[1]), welche Eigenschaft somit auch für Ammoniak in ursächlichem Zusammenhang mit seinem Emulgierungsvermögen für die Fettknäuel stehen dürfte. Die bei den Alkaloiden besprochene Möglichkeit einer Seifenbildung als Ursache des tropfigen Zerfalles der Fettknäuel besteht natürlich auch hier.

Interessante Ergebnisse zeitigte die Untersuchung der Ammoniumsalze; für einige derselben konnte ein wenn auch schwaches Emulgierungsvermögen sichergestellt werden, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht.

Tabelle XIX.

Materialprobe:	0,0005 Mol Chininhydrochlorid +
	0,00025 „ „ —

Ammoniumfluorid		Ammoniumphosphat	
		0,05 Mol	+
0,025 Mol	+	0,025 „	+ (schwach)
0,01 „	+ (schwach)	0,01 „	—
0,0075 „	—	0,0075 „	—
0,005 „	—	0,005 „	—
0,0025 „	—		

[1]) R. Höber, l. c. S. 198.

Digitized by Google

Tabelle XIX (Fortsetzung).

Ammoniumcarbonat

0,05	Mol +
0,025	„ +
0,01	„ +
0,0075	„ —
0,005	„ —

Ammoniumoxalat

0,1	Mol + (schwach)
0,05	„ —
0,025	„ —
0,01	„ —

Ammoniumtartrat

0,01	Mol +
0,0075	„ +
0,005	„ +
0.0025	„ —
0,001	„ —

Gänzlich unwirksam waren:
Ammoniumchlorid
„ -sulfat
„ -nitrat
„ -acetat (sehr giftig)

Nach fallender Wirksamkeit geordnet, ergibt sich folgende Reihe: Tartrat-Phosphat-Carbonat, Fluorid-Oxalat-Nitrat, Sulfat, Chlorid, Acetat.

Dieselbe Reihenfolge ergibt sich aber auch für die Emulgierung von Olivenöl mit diesen Salzen.

Und zwar wurden immer 2 ccm Olivenöl mit 10 ccm der 0,5 molaren Lösungen dieser Salze versetzt und geschüttelt, nur vom Ammoniumfluorid wurden 10 ccm einer 0,05, vom Ammoniumoxalat eine 0,1 molare Lösung verwendet.

Die Emulsionen hellten sich beim ruhigen Stehen nach gleich langem Schütteln in folgender Weise auf: Am raschesten und ungefähr mit derselben Geschwindigkeit das Acetat, Chlorid, Sulfat und Nitrat; nach 24 Stunden waren diese Emulsionen fast gänzlich aufgehellt, das Oxalat, Fluorid und Carbonat etwas trüber, das Phosphat stark milchig, das Tartrat dick milchig.

Das verschieden starke Emulgierungsvermögen der untersuchten Ammonsalze, das für die Fettknäuel wie für Olivenöl gleichsinnig verläuft, hängt offenbar mit ihrem verschiedenen Gehalte an der Base NH_4OH zusammen. Ihre Menge gibt sich durch die $\pm$ reichliche Gegenwart von OH-Ionen zu erkennen. Eine rötlich lila gefärbte Lackmuslösung schlug mit Acetat nach Rot um; Chlorid, Sulfat und Nitrat änderten ihre Farbe nicht, Oxalat und Fluorid machte sie bläulich lila, Carbonat, Phosphat und Tartrat violett. Dasselbe Ergebnis hatte die Untersuchung der [H˙] mit Hilfe von Indicatoren.

Die alkalische Reaktion des Tartrats, Phosphats und Carbonats dürfen wir auf die hydrolytische Spaltung derselben zurückführen, denn die Dissoziationskonstante der zweiten Stufe dieser zwei- bzw. dreibasischen Säuren ist schon sehr gering; die Alkalinität des Oxalats und

Digitized by Google

Fluorids hängt vermutlich mit der Herstellungsweise dieser Salze zusammen. Das Nitrat, Sulfat und Chlorid sind als die Salze einer starken Säure mit einer schwachen Base bereits als sauer anzusehen, und die Acidität des Acetats kann auf die Zerlegung dieser stark hygroskopischen Verbindung unter Abgabe des gasförmigen Ammoniaks zurückgeführt werden.

Die Versuche von Gryns[1]) über die Auflösung roter Blutkörperchen durch gewisse Ammonsalze finden wenigstens zum Teil ihre Deutung in der hydrolytischen Spaltung derselben[2]). Auch Overton[3]) sucht die Ursache für die gerbstoffällende Wirkung von NH_4Cl im Zellsaft von Spirogyra in der Hydrolyse dieser Verbindung. Doch vermochte Czapek[4]) die fällende Wirkung von Ammonchlorid, -sulfat und -nitrat bei Echeveria, Saxifraga und Spirogyra nicht zu bestätigen. Vielleicht hat deren Unwirksamkeit den Grund in der Gegenwart hydrolytisch abgespaltener H-Ionen. Ammonphosphat wirkt nach Czapek bei Spirogyra schon fällend, noch besser das Natriumammonphosphat, sehr stark das Ammoncarbonat. Wie es nun bei der Tannatfällung gleichfalls auf die Menge der freien Ammoniumbase ankommt, so können auch wir uns dem Eindruck nicht entziehen, daß die Emulgierung der Fadenknäuel von Fontinalis durch einzelne Ammonsalze, lediglich auf dem Eintritt des in der Lösung vorhandenen NH_4OH in die Zelle beruht. Im Gegensatz zu den Alkaloiden, bei denen auch Chloride, Sulfate und Nitrate emulgieren, wäre für die Emulgierung der Fettknäuel durch Ammonsalze die von Overton ausgesprochene und von Ruhland bekräftigte Hypothese eher anwendbar, daß nur die Base in die Zelle eintreten kann, während die NH_4-Ionen im Gegensatz zu den Alkaloidkationen mit sehr geringer Geschwindigkeit aufgenommen werden. Für die emulgierende Wirkung der Alkaloidsalze haben wir S. 138 ff. deren Zerlegung im Plasma postuliert, um ihre starke Wirksamkeit zu verstehen. Warum nun eine solche Spaltung nicht auch bei den Ammonsalzen stattfindet, erklärt sich am einfachsten aus dem Nichteintritt der Ammoniumionen in die Zelle.

---

[1]) Gryns, Arch. f. d. ges. Physiol. **63**, 102, 1896.
[2]) Höber, l. c. S. 199.
[3]) Overton, l. c. Zeitschr. für phys. Chem. **22**, 204, 1897.
[4]) l. c. Ber. d. Deutsch. botan. Ges. **28**, 1910.

Digitized by Google

Zusammenfassung.

1. Durch ergänzende mikrochemische Untersuchungen wird die Fettnatur der vom Verfasser a. a. O. beschriebenen Fadenknäuel in den Blattzellen von Fontinalis antipyretica sichergestellt.

2. Vertreter von 4 Stoffgruppen sind es, die den seinerzeit beschriebenen intravitalen und reversiblen Zerfall der Fettknäuel in Tröpfchen (Emulgierung) bewirken: a) Alkohole, b) Phenole, c) Alkaloide und deren Salze, d) Ammoniak, seine Salze und Derivate.

3. Den Alkoholen kommt vom Propylalkohol aufwärts das Emulgierungsvermögen zu. Für diese Fähigkeit derselben ist nicht ihre Capillaraktivität, gemessen an der Grenzfläche ihrer wässrigen Lösungen gegen Luft, sondern vermutlich ihre Affinität zu den fettigen Bestandteilen der Knäuel maßgebend.

4. Die Phenole dürften sich in ihrer Wirkungsweise den Alkoholen anschließen. Nach fallendem Emulgierungsvermögen geordnet ergibt sich folgende Reihe: Thymol > α-Naphthol > o-Kresol > m-Kresol > Phenol > Brenzkatechin > Resorcin > Hydrochinon > Pyrogallol, Phloroglucin. Die Unfähigkeit einzelner Glieder derselben, den tropfigen Zerfall der Fettknäuel hervorzurufen, ist nicht auf die Impermeabilität der Fontinaliszellen für diese zurückzuführen.

5. Die Emulgierung der Fettknäuel durch Alkaloide und deren Salze wurde eingehend untersucht. Es ergaben sich große Unterschiede in der Wirksamkeit derselben, die zum Teil in Beziehung zu ihrem Permeierungsvermögen steht. Am kräftigsten emulgieren: Chinin, Cocain, Brucin, Strychnin, Kodein. Mit Morphin hingegen gelang keine Emulgierung, es dringt so gut wie gar nicht in die Fontinaliszellen ein. Die emulgierende Wirkung der Alkaloide beruht möglicherweise auf einer Seifenbildung in dem fettreichen Substrate der Fadenknäuel.

Im Gegensatz zu den Erfahrungen, die bezüglich der Tannatfällung durch Alkaloidbase und -salz im Zellsaft gerbstoffhaltiger Pflanzen gemacht wurden, liegen die die Fettknäuel noch emulgierenden Grenzkonzentrationen von freier Base und Salz eines Alkaloids nahe beisammen. Dies findet seine Erklärung

Digitized by Google

darin, daß die Blattzellen von Fontinalis auch für Alkaloidkationen permeabel sind.

OH-Ionen verstärken das Emulgierungsvermögen von Alkaloiden (sowohl der Salze wie der freien Basen); H-Ionen hingegen schwächen die emulgierende Wirksamkeit verschiedener Alkaloidsalze beträchtlich ab, ohne jedoch die Giftwirkung dieser Salze (erkennbar an dem Absterben der Fontinalisblätter) aufzuheben.

6. Der Wirkungsmodus des Ammoniaks auf den tropfigen Zerfall der Fettknäuel dürfte dem der Alkaloide ähnlich sein. Von den Ammoniumsalzen emulgieren nur jene, deren wäßrige Lösungen alkalisch reagieren, also reichlich freie Ammoniumbase enthalten.

Prag, im Juni 1919.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

U.C. MEDICAL CENTER LIBRARY
JAN 2 1962
San Francisco, 22

Herausgegeben von

F. Hofmeister-Würzburg, C. von Noorden-Frankfurt a. M., E. Salkowski-Berlin, A. von Wassermann-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, L. Asher-Bern, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Blumenthal-Berlin, A. Bonanni-Rom, F. Bottazzi-Neapel, G. Bredig-Karlsruhe i. B., A. Durig-Wien, P. Ehrlich-Breslau, H. v. Euler-Stockholm, J. Feigl-Hamburg, S. Flexner-NewYork, J. Forssman-Lund, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, H. Freundlich-Berlin-Dahlem, E. Friedberger-Greifswald, E. Friedmann-Berlin, O. v. Fürth-Wien, G. Galeotti-Neapel, F. Haber-Berlin-Dahlem, H. J. Hamburger-Groningen, P. Hári-Budapest, A. Heffter-Berlin, V. Henri-Paris, V. Henriques-Kopenhagen, W. Heubner-Göttingen, R. Höber-Kiel, M. Jacoby-Berlin, A. Koch-Göttingen, H. Kumagawa-Tokio, F. Landolf-Buenos Aires, L. Langstein-Berlin, P. A. Levene-New York, L. v. Liebermann-Budapest, J. Loeb-New York, A. Loewy-Berlin, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-New York, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, J. Meisenheimer-Greifswald, L. Michaelis-Berlin, H. Molisch-Wien, J. Morgenroth-Berlin, E. Münzer-Prag, W. Nernst-Berlin, W. Ostwald-Leipzig, W. Palladin-St. Petersburg, W. Pauli-Wien, R. Pfeiffer-Breslau, E. P. Pick-Wien, J. Pohl-Breslau, Ch. Porcher-Lyon, P. Rona-Berlin, S. Salaskin-St. Petersburg, N. Sieber-St. Petersburg, M. Siegfried-Leipzig, S. P. L. Sörensen-Kopenhagen, K. Spiro-Straßburg, E. H. Starling-London, J. Stoklasa-Prag, W. Straub-Freiburg i. B., A. Stutzer-Königsberg i. Pr., H. v. Tappeiner-München, H. Thoms-Berlin, P. Trendelenburg-Rostock, A. J. J. Vandevelde-Gent, O. Warburg-Berlin, W. Wiechowski-Prag, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Hundertunderster Band.

Viertes, fünftes und sechstes Heft.

Ausgegeben am 20. Februar 1920.

Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1920.

Digitized by Google

Die

Biochemische Zeitschrift

erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen; je sechs Hefte bilden einen Band. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 25,—. Die Biochemische Zeitschrift ist durch jede Buchhandlung sowie durch die unterzeichnete Verlagsbuchhandlung zu beziehen.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Mitteilungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens 2 Druckseiten einnehmen.

Manuskriptsendungen sind an den Redakteur,

Herrn Prof. Dr. C. Neuberg, Berlin-Dahlem, Hittorfstr. 18,

zu richten.

Die Verfasser erhalten 60 Sonderabdrücke ihrer Abhandlungen kostenfrei, weitere gegen Berechnung. Für den 16 seitigen Druckbogen wird ein Honorar von M. 40,— gezahlt.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer
Berlin W 9, Linkstraße 23/24.

---

101. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 4., 5. u. 6. Heft.

Seite

Fränkel, S. und **F. Kafka.** Über Lipoide. XVII. Über den Di-Lignoceryl-N-di-Glykosaminmonophosphorsäureester, ein neues Diaminomonophosphatid aus Gehirn 159

Griesbach, W. Zur Kritik der Harnsäureausscheidung nach intravenöser Injektion von Harnsäure, mit und ohne Atophan . . . 172

Bornstein, A. und **W. Griesbach.** Über das Verhalten der Harnsäure im überlebenden Menschenblut. I. 184

Abelin, J. Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. II. Wirkung der proteinogenen Amine auf den Gaswechsel 197

Neuberg, Carl und **Marta Ehrlich.** Weiteres über die Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung 239

Neuberg, Carl und **Marta Ehrlich.** Über die Beziehungen der phytochemisch reduzierbaren Substanzen zum Vorgange der alkoholischen Gärung und über die Natur der Aktivatorwirkung . . . 276

Autorenverzeichnis 319

Digitized by Google

Über Lipoide.

Von

S. Fränkel.

XVII. Mitteilung.

Über den Di-Lignoceryl-N-di-Glykosaminmonophosphorsäureester, ein neues Diaminomonophosphatid aus Gehirn.

Von

S. Fränkel und F. Kafka.

(Eingegangen am 21. September 1919.)

In seinen Untersuchungen über Gehirn[1]) hat Thudichum beschrieben, daß er im weingeistigen Auszuge des Menschengehirnes durch Extraktion mit Alkohol und Äther eine Substanz erhielt, die sich mit anderen Verbindungen bei der Konzentration dieser Lösungsmittel absetzt. Wird nun dieses Gemenge im Wasser verteilt und mit Bleizucker und Ammoniak
[illegible] o fällt eine Bleiverbindung aus, das Myelinblei, das
[illegible] edendem Alkohol und Äther auskocht, in dem es
[illegible] . Eine alkoholische Myelinlösung aus der Bleiver-
[illegible] rgestellt, wird von alkoholischer Bleizuckerlösung
[illegible] ch Thudichums Definition[2]) sind die Myeline
[illegible] Myelin selbst eine zweibasische Säure, die als Blei-
[illegible] ellt werden kann; die Relation zwischen Stickstoff
[illegible] or im Myelin ist 1 : 1[3]). Neben diesem Myelin findet er ein „zweites Myelin", das er auch so benennt, dessen Bleiver-

[1]) W. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirnes des Menschen und der Tiere.

[2]) Ebenda S. 93.

[3]) Ebenda S. 160.

Digitized by Google

bindung in kaltem Alkohol und Äther unlöslich, aber in kochendem Alkohol löslich ist. Das sogenannte Sphingomyelin verbindet sich nicht mit Blei.

Dieses von Thudichum beschriebene Myelin muß bei dem Verfahren, das S. Fränkel ausgearbeitet hat, bei der Gruppe der ungesättigten Phosphatide (Petrolätherextraktion) neben Lecithin und Kephalin zu finden sein. Wir schlugen, um diesen Körper darzustellen, den in Abderhaldens Handbuch[1]) beschriebenen Gang von S. Fränkel und seinen Mitarbeitern ein, der darauf beruht, daß im Vakuumtrockenschranke bei niederer Temperatur getrocknetes Gehirn vorerst mit Aceton von Cholesterin befreit und hierauf mit niedrig siedendem Petroläther extrahiert wird. Die Petrolätherfraktion wird eingeengt und mit absolutem Alkohol aufgenommen. (Trennung von Kephalin.) Die absolut alkoholische Lösung muß nun Thudichums Myelin enthalten. Wir gingen nun in der Weise vor, daß wir der absolut alkoholischen Lösung, die ganz klar war, eine schwach ammoniakalische, alkoholische Bleiacetatlösung so lange hinzufügten, als noch ein Niederschlag ausfiel. Diese Bleifällung wurde abgesaugt und mit absolutem Alkohol gewaschen. Während nun Thudichums Myelinblei in Äther nicht löslich ist, war zum Unterschiede von diesem unsere Bleiverbindung glatt löslich. Da wir nun sahen, daß wir einen von Thudichums Myelin völlig differenten Körper in der Hand haben, gingen wir in folgender Weise bei seiner Reinigung vor. Wir lösten die Bleiverbindung in Benzol, in welchem Lösungsmittel die Bleifällung der Hauptsache nach löslich war, und fällten sie wieder mit absolutem Alkohol, und dieses Verfahren wurde öfter wiederholt, bis die Verbindung in Benzol restlos löslich war. Dann wurde wieder mit absolutem Alkohol gefällt und die Substanz im Soxhletapparate mit Äther extrahiert, in dem sie sich mit sehr geringem Rückstande löste. Diese ätherische Lösung wurde wieder mit absolutem Alkohol gefällt und so erhielten wir endlich eine Substanz mit einem Zersetzungspunkte bei 305 bis 308°, löslich in Benzol und Äther, nicht aber in Alkohol, dessen Elementaranalyse der Formel $C_{60}H_{111}N_2PO_{14}Pb_3$ entspricht.

[1]) Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5, I., 626.

Digitized by Google

Diese Bleiverbindung wurde in Alkohol suspendiert und in der Wärme mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach der Trennung von Schwefelblei krystallisierte aus der alkoholischen Lösung beim Erkalten eine weiße Verbindung aus, von sauren Eigenschaften, mit scharfem Schmelzpunkte von 190°, in der Kälte nur in Benzol und auch darin nur schlecht löslich, deren Elementaranalyse der Formel $C_{60}H_{117}N_2PO_{14}$ entspricht.

Diese Verbindung ergab nun bei der sauren Hydrolyse drei Spaltstücke: Lignocerinsäure, Glykosamin und Phosphorsäure. Eine Phosphorsäuregruppe entspricht daher nach dem Ausfalle der Elementaranalyse zwei Glykosaminresten und zwei Lignocerinsäureradikalen. Die Reste der Lignocerinsäure sind aller Wahrscheinlichkeit nach in der Aminogruppe des Glykosamins substituiert, da die Substanz keine freien Aminogruppen enthält. Da die Substanz Fehlingsche Lösung nicht reduziert, so ist es höchst wahrscheinlich, daß die beiden Glykosaminreste etwa nach dem Typus des Rohrzuckers miteinander verbunden sind und daß das Zuckerdoppelmolekül, die Biose, mit Phosphorsäure verestert ist. Daß die Substanz keine Doppelbindungen enthält, beweist die negative Pettenkofersche Oleo-Cholid- und die negative Bayersche Permanganatreaktion. Das Ergebnis der Hydrolyse weist also darauf hin, daß es sich um einen Di-Lignoceryl-N-di-Glykosaminmonophosphorsäureester handelt.

Das Vorkommen der Lignocerinsäure in einer Lipoidsubstanz steht nicht vereinzelt da, Levene[1]) erhielt sie als Spaltungsprodukt bei der Hydrolyse des Sphingomyelins. Das Vorkommen von Glykosamin aber im Gehirne ist bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Ebenso ist es das erstemal, daß man Verbindungen antrifft, wo eine höhere Fettsäure einen Wasserstoff der Aminogruppe des Glykosamins substituiert, während man bis jetzt nur die Acetylgruppe als Substituenten des Aminowasserstoffes des Glykosamins gefunden hat. S. Fränkel und Kelly[2]) fanden als Spaltlinge des Chitins Acetyl-N-Glykosamin. Die Substanz ist weiterhin bemerkenswert, weil zum erstenmal ein Glykosaminphosphorsäureester gefunden wurde, während

[1]) Levene, Journ. of Biolog. Chem. 15, 153, 1913.

[2]) S. Fränkel und A. Kelly, Beiträge zur Konstitution des Chitins. Monatsh. f. Chem. 23, S. 1902.

Digitized by Google

bis nun nur Glycerin-, Glykose- und Inositphosphorsäureester in Organen beobachtet worden sind; ebenso ist es merkwürdig, daß hier ein Disaccharid mit Phosphorsäure reagiert und nicht so wie sonst eine Monose. Als Basen, welche in den Phosphatiden mit Phosphorsäure verbunden sind, hat man bis nun nur Cholin und Colamin (Aminoäthylalkohol) angetroffen; hier fungiert ein Aminokohlenhydrat zugleich als stickstoffhaltiger Anteil. Das Ergebnis der Titration mit Lauge zeigt, daß die Phosphorsäure nur mit einer Hydroxylgruppe verestert ist, daß also nicht zwei Glykosaminreste mit einer Phosphorsäure verestert sind, sondern daß ein Mol einer Biose mit einem Mol Phosphorsäure verestert erscheint. Das Gleiche beweist der negative Ausfall der Reduktionsprobe, da ja sonst der Glykosaminrest reduzieren müßte. Die Bindung der einzelnen Spaltungsprodukte wird die weitere Forschung aufklären. Unsere Untersuchung hat also als Ergebnis die Auffindung eines neuen Diaminophosphatides im Gehirne, das als Di-Lignoceryl-N-diglykosaminmonophosphorsäureester anzusprechen ist.

Die Addition der Spaltlinge, 2 Mol Lignocerinsäure, 2 Mol Glykosamin und eine Phosphorsäure nach Abzug von 4 Mol Wasser führt zur Formel $C_{60}H_{117}O_{14}N_2P$, die mit der Elementaranalyse der freien Säure, wie der Analyse des Bleisalzes übereinstimmt. Dabei wird angenommen, daß beim Eintritt der Lignocerinsäure in die Aminogruppe des Glykosamins, je 1 Mol Wasser, beim Zusammentritt der beiden Glykosamine zur Biose 1 Mol Wasser und bei der Veresterung des ganzen Komplexes mit Phosphorsäure 1 Mol Wasser austritt was zusammen den Austritt von 4 Mol Wasser ausmacht.

$$\begin{array}{l} C_{24}H_{48}O_2 \\ C_{24}H_{48}O_2 \\ C_6H_{13}O_5N \\ C_6H_{13}O_5N \\ \quad H_3O_4 \cdot P \\ \hline C_{60}H_{125}O_{18}N_2P - 4\,H_2O = C_{60}H_{117}O_{14}N_2P. \end{array}$$

Spezieller Teil.

Die Methodik der Gehirnextraktion, die wir anwendeten, um zu unserem Körper zu gelangen, ist früher[1]) ausführlich

[1]) Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5, I., 296ff.

Digitized by Google

beschrieben worden. Hier sei der direkte Weg angegeben, den wir einschlugen, um zu dem Myelin auf die kürzeste Weise zu gelangen. In einem metallenen Extraktionsapparate wurden portionenweise je 2 kg im Vakuumtrockenschranke getrocknete Gehirnsubstanz mit Aceton extrahiert. Durch die Extraktion mit diesem Lösungsmittel geht alles Cholesterin und die acetonlöslichen Phosphatide in Lösung. Als das Aceton im Extraktionsapparate nichts mehr aufgenommen hatte, wurde mit Petroläther weiter extrahiert. Die Vorteile, die dieses Lösungsmittel vor Äther und Benzin hat, sind ausführlich beschrieben worden. Wir verwendeten für unsere Extraktion ebenfalls eine Petrolätherfraktion vom Siedepunkt ca. 55°. Nach erschöpfender Extraktion mit diesem Lösungsmittel und Eiskühlen des Petroläthers wurde von auskrystallisierten Verbindungen abfiltriert, die Petrolätherlösung abdestilliert, der letzte Rest im Vakuum an der Wasserstrahlpumpe. Es hinterblieb ein dunkelgefärbter, wachsartiger Rückstand, der mit starkem Alkohol (96%) mehrere Male gut angerührt wurde, bis sich dieser nicht mehr anfärbte. Hierdurch wurde das Kephalin, der hauptsächlichste Bestandteil dieses Extraktes, gefällt. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum stark eingeengt und mit absolutem Alkohol aufgenommen, von einer geringen Menge unlöslicher Flocken filtriert und mit einer ganz schwach ammoniakalischen alkoholischen Bleiacetatlösung versetzt. Es bildete sich ein hellgelber voluminöser Niederschlag, der sich gut absetzte.

Dieser hellgelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mehrere Male mit absolutem Alkohol gut gewaschen und im Vakuumexsiccator gut getrocknet. Der Körper zeigte nach dem Trocknen ein schwaches Nachdunkeln, was jedoch an den Bruchstellen viel deutlicher zu sehen war. Unter dem Mikroskope erschien er amorph. Er ließ sich sehr leicht zerreiben und ergab ein hellgelbes Pulver. Dieses Pulver wurde 4mal in Benzol gelöst und wieder mit absolutem Alkohol gefällt. Hierbei muß peinlich jede Feuchtigkeit vermieden werden, auch muß in möglichst konzentrierten Lösungen gearbeitet werden, da sonst leicht der Niederschlag kolloidal ausfällt oder sich sehr langsam absetzt, was wieder das Filtrieren sehr erschwert. Filtrationen von Benzollösungen sind im allgemeinen

Digitized by Google

sehr zeitraubend, dies war auch bei unseren Arbeiten der Fall; immerhin war in diesem Falle das Filtrieren noch viel rationeller als das Abschleudern auf der Zentrifuge. Um möglichst konzentrierte Lösungen zu erhalten, wurden die getrockneten und pulverisierten Niederschläge jeweils in kleinen Soxhletapparaten extrahiert und hierbei peinlichst jeder Überschuß an Benzol vermieden. Diese hochkonzentrierten Lösungen ließen sich verhältnismäßig rasch filtrieren. Die erste Elementaranalyse, welche von der nur aus Benzol umkrystallisierten Substanz gemacht wurde, ergab nicht sehr gut übereinstimmende Resultate, worauf wir die Substanz im Soxhletapparate nochmals in Äther lösten — es hinterblieb eine ganz geringe Menge eines in Äther unlöslichen Körpers — und abermals mit absolutem Alkohol fällten.

Die Bleiverbindung.

Die abfiltrierte Bleiverbindung wurde getrocknet, fein pulverisiert und dann im Vakuum bei 100° bis zur Gewichtskonstanz über Schwefelsäure getrocknet. Die Bleiverbindung ist ein hellgelbes Pulver, das keinen Schmelzpunkt zeigte dessen Zersetzungspunkt bei 305 bis 308° gelegen ist.

Das Blei wurde auf folgende Weise bestimmt: In einem kleinen Kolben wurden 0,3212 g bzw. 0,2915 g Substanz in Benzol gelöst, der Kolben mit einem doppelt durchbohrten Korkstopfen verschlossen, durch dessen eine Bohrung ein kleiner Rückflußkühler und durch die zweite Bohrung ein Einleitungsrohr ging, das fast auf den Boden des Kolbens reichte. Das Kölbchen wurde auf ein kleines Wasserbad gestellt und in der Siedehitze Schwefelwasserstoff durch 1 Stunde eingeleitet; der Niederschlag setzte sich sehr gut ab, wurde durch ein kleines Barytfilter filtriert und mit heißem Benzol gut nachgewaschen. Das Filter wurde mit dem Niederschlag im Trockenschrank bei 80° getrocknet, im gewogenen Porzellantiegel verascht, mit etwas konzentrierter Schwefelsäure befeuchtet und bis zur Gewichtskonstanz geglüht.

Die Phosphorbestimmung wurde nach Abrauchen von 0,3456 g bzw. 0,2892 g Substanz im Porzellantiegel mit konzentrierter Salpetersäure und Entfernen des Bleis aus der in Wasser gelösten Substanz mit Schwefelwasserstoff, nach der Methode von Schmitz ausgeführt.

Digitized by Google

Analyse des Bleikörpers:

0,2162 g Substanz: 0,3286 g CO_2, 0,1280 H_2O — 0,3106 g Substanz: 0,4741 g CO_2, 0,1850 g H_2O — 0,5272 g Substanz: 7,45 ccm N (18°, 729 mm) — 0,5437 g Substanz: 7,52 ccm N (17°, 731 mm) — 0,3212 g Substanz: 0,1676 g $PbSO_4$ — 0,2915 g Substanz: 0,1528 g $PbSO_4$ — 0,3456 g Substanz: 0,2346 g $Mg_2P_2O_7$ — 0,2892 g Substanz: 0,1892 g $Mg_2P_2O_7$.

$C_{60}H_{111}N_2PO_{14}Pb_3$

Berechnet:	C 41,48,	H 6,45,	N 1,61,	P 1,79,	Pb 35,79
Gefunden:	C 41,45,	H 6,62,	N 1,59,	P 1,89,	Pb 35,64
	C 41,63,	H 6,67,	N 1,56,	P 1,82,	Pb 35,81

Die freie Säure.

Um das Myelin frei von Blei zu erhalten, wurden 20 g der Bleiverbindung, wie oben angegeben, mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das benzolische Filtrat wurde hierauf zur Trockne eingedunstet und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure neben Paraffin getrocknet. Es hinterblieb eine schwachgelbliche, wachsartige Masse.

Löslichkeit:

In Benzol gelatinierend löslich, fällt nicht durch Alkohol.

In Alkohol in der Hitze löslich, fällt beim Abkühlen unvollständig aus.

In Äther wie in Alkohol.

In Methylalkohol in der Hitze löslich, fällt beim Erkalten in mikroskopischen isotropen Rhomben aus.

In Aceton selbst in der Hitze schwer löslich, krystallisiert bei starkem Kühlen fast quantitativ in kugeligen Gebilden aus.

In Wasser unlöslich, quillt beim Erwärmen gallertartig auf.

Die aus der Benzollösung zurückgebliebene wachsartige Masse wurde 4mal aus siedendem Aceton umkrystallisiert und in eisgekühlten Krystallisierschalen aufgefangen, worauf sich ein flockiger, hellweißer Niederschlag bildet, der unter dem Mikroskop größtenteils aus Kugeln bestand. Sein mikroskopischer Befund ergab recht kleine kugelige, krystallinisch strahlige Aggregate; die Faser hat α in der Längsrichtung.

Dieser Niederschlag wurde mit eiskaltem Aceton gewaschen, scharf abgesaugt und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Er lieferte beim Zerreiben ein helles, weißes Pulver,

Digitized by Google

mit einem Stich ins Gelbliche vom scharfen Schmelzpunkt 190°. Die Phosphorbestimmung wurde nach der Methode von Carius im geschlossenen Rohre durch Fällen des Phosphors mit Magnesiamixtur und Überführen im Magnesiumpyrophosphat nach der Methode von Schmitz ausgeführt.

Die Analyse dieses Körpers führte zu folgenden Resultaten: 0,1236 g Substanz: 0,2908 g CO_2, 0,1164 g H_2O — 0,2432 g Substanz: 0,5736 g CO_2, 0,2300 g H_2O — 0,3724 g Substanz: 8,3 ccm N (22°, 748 mm) — 0,3632 g Substanz: 8,3 ccm N (23°, 753 mm) — 0,3084 g Substanz: 0,3206 g $Mg_2P_2O_7$ — 0,3210 g Substanz: 0,3319 g $Mg_2P_2O_7$.

$C_{60}H_{117}N_2PO_{14}$

Berechnet:	C 64,23,	H 10,52,	N 2,50,	P 2,77
Gefunden:	C 64,17,	H 10,53,	N 2,54,	P 2,90
	C 64,32,	H 10,58,	N 2,61,	P 2,88

Molekulargewichtsbestimmung.

0,1551 g bzw. 0,1734 g, 0,1342 g, 0,1624 g Substanz wurden in heißem Alkohol gelöst; diese erforderten zur Neutralisation gegen Phenolphthalein 14 ccm bzw. 17,25, 12,8, 14 ccm $^n/_{50}$-KOH. Das für eine zweibasische Säure berechnete Molekulargewicht $C_{60}H_{117}N_2PO_{14}$.

Berechnet: 1120,9,

Gefunden: 1108,0, 1005,0, 1048,0, 1160,0.

Optische Aktivität.

0,2309 g Substanz ergaben in 50 ccm Benzol gelöst im 1 dm-Rohr als Mittelwert von 6 Ablesungen (0,11, 0,08, 0,07, 0,10, 0,09, 0,08) eine Drehung von 0,09° bei einer Temperatur von 22° im großen Landolt-Lippich-Apparat.

$$\alpha_D^{22} = + 19{,}5^\circ.$$

Vorversuche.

Etwas Myelin in Wasser suspendiert mit alkoholischer, 20%iger α-Naphthollösung versetzt, ergab beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure violette Färbung. Die allgemeine Kohlenhydratreaktion war also positiv. Hingegen blieb die Orcinreaktion negativ.

Die Bayersche und die Pettenkofersche Reaktion ver-

Digitized by Google

liefen negativ. Die Verbindung zeigt also keinen ungesättigten Charakter. Die Substanz als solche reduziert Fehlingsche Lösung nicht.

Hydrolyse mit Ätzbaryt.

$3^1/_2$ g des bleifreien Körpers wurden 6 Stunden in einem kleinem Emailletopf mit einer heiß gesättigten $Ba(OH)_2$-Lösung (200 ccm) über mäßiger Flamme zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit siedendem Wasser ausgelaugt, durch einen Heißwassertrichter filtriert und das Filter, mit dem darauf zurückgebliebenen Rückstand im Vakuum, über Schwefelsäure getrocknet. In das Filtrat wurde bei 70° Kohlensäure bis zur Sättigung eingeleitet und vom abgeschiedenen Bariumcarbonat abfiltriert. Dieses Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, wobei noch sich ausscheidendes Bariumcarbonat immer abfiltriert wurde, bis wir schließlich auf eine klare, 5 ccm betragende Flüssigkeitsmenge kamen.

Der im Vakuumexsiccator getrocknete Rückstand wurde mittels eines Spatels vom Filter entfernt und in einer Porzellanschale tropfenweise mit sehr verdünnter Salzsäure versetzt. Das allzu starke Aufbrausen wurde durch Hinzufügen von etwas Äther gemäßigt, beim Überschichten mit Äther ging die ganze Substanz in Lösung. Diese Lösung wurde mit Äther in einen Scheidetrichter gespült und 3mal mit Äther ausgezogen. Die stark gelb gefärbte ätherische Lösung wurde gegen Wasser geschüttelt, mit Glaubersalz getrocknet und der Äther in schwachem Vakuum abdestilliert. Es hinterblieb ein schmutzigbrauner, wachsartiger Rückstand, der sich zwar aus Methylalkohol umkrystallisieren, jedoch nicht reinigen ließ. Daher wurde dieser Rückstand durch 3 Stunden in einem Kölbchen mit Rückflußkühler in einer Lösung von 1 g Ätznatron in 20 ccm Methylalkohol gekocht. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene fettsaure Natriumsalz mit verdünnter Salzsäure und etwas Äther zerlegt, gut ausgeäthert, die ätherische Lösung wieder gegen Wasser geschüttelt und dann mit Glaubersalz getrocknet und der Äther in schwachem Vakuum abdestilliert. Es blieb eine hellgelb gefärbte Masse zurück vom Schmelzpunkt 45°. Dieser Rückstand wurde aus Aceton mit Tierkohle, dann abermals aus Aceton umkrystallisiert. Es krystal-

Digitized by Google

lisierte eine ganz weiße Substanz aus, in kleinen, feinen Blättchen, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Toluol schließlich den scharfen Schmelzpunkt 81° gab. Die Lignocerinsäure hat nach der Angabe von P. A. Levene[1]) folgende Eigenschaften: Aus Toluol umkrystallisiert hat die Lignocerinsäure den Schmelzpunkt 81°.

Nachweis der Lignocerinsäure.

Da die Ausbeute an diesem reinen Produkte nur sehr gering war, wurde die Elementaranalyse auf mikrochemischem Wege durchgeführt,

5,225 mg Substanz: 14,99 mg CO_2, 6,07 mg H_2O.
4,893 mg Substanz: 14,07 mg CO_2, 5,632 mg H_2O.

$C_{24}H_{48}O_2$. Berechnet: C 78,30, H 13,00,
Gefunden: C 78,25, H 13,00,
C 78,42, H 12,89.

Da bei der hohen Kohlenstoffzahl dieser Verbindung zur genauen Identifizierung die Elementaranalyse nicht ausreicht, wurden die acetonigen Mutterlaugen vereinigt, auf ein kleines Volumen eingeengt und der sich noch abscheidende, braun gefärbte Rückstand abgesaugt. Dieser Rückstand wurde in heißem Methylalkohol gelöst und in der Wärme so lange mit einer schwach ammoniakalischen Bleiacetatlösung versetzt, bis sich kein Niederschlag mehr ausschied. Das gebildete Bleisalz wurde abgesaugt, 2 mal aus siedendem Ligroin umkrystallisiert und mit Äther nachgewaschen; es ergab den scharfen Schmelzpunkt von 116,5°[2]).

Lignocerinsaures Blei.

Die Analyse dieser Substanz führte zu folgenden Zahlen:

0,1540 g Substanz: 0,3458 g CO_2, 0,1379 g H_2O, 0,0366 g PbO.
0,1836 g Substanz: 0,4106 g CO_2, 0,1645 g H_2O, 0,0436 g PbO.

$(C_{24}H_{47}O_2)_2Pb$. Berechnet: C 61,14, H 10,06, Pb 21,98,
Gefunden: C 61,24, H 10,02, Pb 22,06,
C 60,99, H 10,00, Pb 22,04.

Das Bleisalz der Lignocerinsäure wird von P. A. Levene[3])

[1]) Journ. of Biolog. Chem. 15, 153, 1913.
[2]) Journ. of Biolog. Chem. 15, 193, 1913.
[3]) Ebenda.

Digitized by Google

folgendermaßen beschrieben: Er fällt es aus warmer, schwach ammoniakalischer Methylalkohollösung, wäscht es mit warmem Methylalkohol nach und trocknet es im Vakuum. Schmelzpunkt 116 bis 117°. Hell und Hermann geben den Schmelzpunkt mit 117° an[1]). Durch die Elementaranalyse der bleifreien Verbindung und durch deren Schmelzpunkt sowie durch die Elementaranalyse des Bleisalzes und dessen Schmelzpunkt wurde unser Körper eindeutig als Lignocerinsäure erkannt.

Das bei der Hydrolyse erhaltene und auf 5 ccm eingeengte Filtrat wurde im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure zur Trockne eingedunstet, mit 2 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, der unlösliche Rückstand mit Alkohol so lange angerieben, bis der Alkohol nicht mehr anfärbte. Der zurückgebliebene Rest war noch mitgegangenes Barium. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator zur Trockne eingeengt, der schön krystallisierte Rückstand mit siedendem Methylalkohol aufgenommen, wobei nur ein geringer Teil in Lösung ging, der sich beim Erkalten des Methylalkohols in feinen Nädelchen ausschied. Er war äußerst leicht löslich im Wasser, zeigte deutlich die α-Naphtholreaktion, wurde aber in so geringer Ausbeute erhalten, daß wir von seiner Analyse absehen mußten.

Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure.

Da bei der Hydrolyse mit Ätzbaryt dieses sehr schwer zu entfernen war und hierdurch auch die stickstoffhaltige Substanz in so unzureichender Menge gewonnen wurde, wurde eine zweite Portion Substanz (4 g) durch 3 Stunden am Rückflußkühler in einem Glaskolben am Sandbad mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser sehr stark verdünnt und von dem sich gebildeten braunen Kuchen abfiltriert und mit Wasser gut nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und Kalk eingeengt, wobei sich schöne, große Krystalle, eingeschlossen in eine harzige Masse, ausschieden. Diese Masse wurde auf einen Porzellanteller aufgestrichen, im Vakuumexsiccator getrocknet, hierauf von dem Teller mittels eines Spatels entfernt, mit wenig siedendem Wasser mit einem Tropfen

[1]) Ebenda.

Digitized by Google

verdünnter Salzsäure und etwas Tierkohle umkrystallisiert, nochmals aus siedendem Wasser und einem Tropfen verdünnter Salzsäure umkrystallisiert und jedesmal im Vakuumexsiccator auf ein kleines Volumen eingeengt. Es bildeten sich makroskopische, mehrere Millimeter große, wohl ausgebildete, wasserhelle Krystalle, welche abgesaugt, mit ganz wenig absolutem Alkohol gewaschen und 12 Stunden im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und Kalk getrocknet wurden. Die wäßrige Lösung dieses Körpers reduzierte Fehlingsche Lösung augenblicklich in der Wärme, beim Übergießen eines Krystalles mit einem Tropfen siedender Kalilauge war deutlicher Ammoniakgeruch zu bemerken.

Die Mikroanalyse dieser Substanz führte zu folgenden Zahlen:

7,005 mg Substanz: 8,590 mg CO_2, 3,955 mg H_2O — 6,540 mg Substanz: 8,045 mg CO_2, 3,660 mg H_2O — 5,500 mg Substanz: 0,311 ccm N (24°, 743 mm) — 6,30 mg Substanz: 0,370 ccm N (24°, 743 mm) — 10,740 mg Substanz: 7,220 mg AgCl — 9,365 mg Substanz: 6,155 mg AgCl.

Für salzsaures Glykosamin

$C_6H_{13}NO_5HCl$. Berechnet: C 33,40, H 6,54, N 6,49, Cl 16,45,
Gefunden: C 33,44, H 6,32, N 6,37, Cl 16,63,
C 33,55, H 6,26, N 6,60, Cl 16,26.

Zur Identifizierung des salzsauren Glykosamins wurde seine optische Drehung im Mikrorohre nach der Methode von E. Fischer[1]) durchgeführt.

0,0394 g Substanz in 1,985 g Wasser gelöst ergaben nach 24stündigem Stehen als Mittelwert von 6 Ablesungen (1,6, 1,8, 1,6, 1,3, 1,4, 1,3) eine Ablenkung von $+1{,}5^0$ bei 24°.

$$\alpha_D^{24} = 75{,}55^0.$$

E. Lippmann[2]) gibt folgenden Drehungswert für salzsaures Glykosamin an

$$\alpha_D^{20} = 72{,}50.$$

C. Neuberg[3]) je nach der Konzentration $\alpha_D^{20} = 70{,}15$ bis $74{,}64^0$.

[1]) E. Fischer in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5, 1.

[2]) E. Lippmann, Chemie der Zuckerarten, 3. Aufl., S. 519.

[3]) C. Neuberg, Der Harn, S. 655.

Digitized by Google

Krystallographischer Befund.

Die Substanz wurde in Öl eingebettet. Sie bildet eisblumenartige Kryställchen, die im polarisierten Licht als kurze, flache, auf der Seite liegende Prismen mit anscheinend gerader Auslöschung erscheinen. Doppelbrechung gering. In den meisten Fällen ist die Lage der Kryställchen nicht so, daß man ein Achsenbild bekommt. Nur einige Splitter liegen derart, daß die erste Mittellinie und eine Achse im Gesichtsfeld erscheinen. Diese erste Mittellinie ist negativ. Abgesehen von den durch die rasche Krystallisation bedingten eisblumenartigen Ausbildungen der Krystalle ist die Substanz identisch mit salzsaurem Glykosamin.

Digitized by Google

Zur Kritik der Harnsäureausscheidung nach intravenöser Injektion von Harnsäure, mit und ohne Atophan.

Von

W. Griesbach.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Hamburgischen Universität, Krankenhaus St. Georg.)

(Eingegangen am 29. Oktober 1919.)

In einer gemeinsam mit G. Samson[1]) ausgeführten Untersuchungsreihe haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß es sich bei der Atophanwirkung auf den Purinstoffwechsel des gesunden Organismus um einen komplexen Vorgang handelt, der sich zusammensetzt aus einer Reizwirkung auf die Harnsäure ausscheidende Funktion der Niere und aus einer Ausschwemmung von Harnsäure aus den physiologischen Depots des Körpers, deren Existenz wir von neuem wahrscheinlich machen konnten. Wir hatten uns zur Untersuchung dieser Frage fortlaufender Bestimmungen des Harnsäurespiegels im Blute nach einmaligen großen Atophangaben bedient und dabei mehrfach den Nachweis geführt, daß beim normal Ernährten nach dreitägiger purinfreier Kost im Blute zunächst ein Anstieg des Harnsäurespiegels erfolgt, den wir als Folge einer Depotentleerung ansahen, und daß erst in zweiter Linie ein Sinken des Spiegels unter den Normalwert eintritt, was schon von vielen Beobachtern auf eine Nierenwirkung zurückgeführt worden ist.

Wir sagten uns nun, daß, wenn unsere Anschauungen über die Ausschwemmung von Harnsäure aus irgendwelchen Körperreserven richtig wären, es möglicherweise gelingen müßte,

[1]) Diese Zeitschr. 94, 277.

Digitized by Google

zu zeigen, daß intravenös eingeführte Harnsäure, die nach den Feststellungen von R. Bass[1]) zunächst vom Organismus, wahrscheinlich in den nicht näher definierten, aber doch sicher vorhandenen Harnsäuredepots, festgehalten wird, unter dem Einfluß von Atophan weniger leicht in diese Depots eindringen könnte.

Zu diesem Zweck habe ich in derselben Weise, wie M. Dohrn[2]) sowie Frank und Bauch[3]), die Umbersche[4]) Methode der intravenösen Einspritzung von in Piperazin gelöster Harnsäure zunächst ohne Atophan, sodann nach mehrtägiger Atophandarreichung an der gleichen Versuchsperson benutzt und jeweils den Harnsäurewert vor der Einspritzung, 15 Minuten später, sowie meist mehrere Stunden nach der Injektion untersucht. Gleichzeitig wurde die Harnsäureausscheidung im Urin am Tage vor der Einspritzung und am Versuchstage in mehreren Einzelportionen, sonst in der Tagesmenge nach der Methode von Folin und Schaffer bestimmt. Der Harnsäurenachweis im Blute wurde in Doppelbestimmungen an je 10 ccm Oxalatblut nach der von Authenrieth[5]) modifizierten Methode von Folin und Denis ausgeführt. Die Blutmenge wurde mit 6 % des Körpergewichts angenommen. Die Harnsäureeinspritzungen wurden im ganzen sehr gut vertragen; es erfolgten jedesmal einige tiefe Atemzüge, leichter Schwindel, Rötung des Gesichts und Hitzegefühl im Leibe, Erscheinungen, die stets sehr rasch vorübergingen. Nur im ersten Fall sah ich eine leichte Albuminurie und Cylindrurie auftreten, die wohl darauf zurückzuführen ist, daß von den 0,5 g Harnsäure, die mit 1,0 g Piperazin in 30 ccm destilliertem Wasser gelöst waren, nach der Sterilisation ein wenig wieder ausgefallen war, so daß die Lösung leicht getrübt erschien. Ich habe das Ausfallen der Harnsäure später immer dadurch zu vermeiden gewußt, daß ich die Lösungen unmittelbar nach der Sterilisation und Abkühlung auf 40° eingespritzt habe.

[1]) Centralbl. f. inn. Med. 34, 977, 1913.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 74, 445.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32.
[4]) Kongreß f. inn. Med. 1910.
[5]) Autenrieth und Funk, Münch. med. Wochenschr. 1914, 459.

Digitized by Google

Tabelle I.

Nr. des Falles	Körpergewicht kg	Blutmenge	Zeit nach der Injektion Std.	Harnsäure i. Blut in mg/% nach Injektion von 500 mg Harnsäure a) ohne Atophan	Harnsäure i. Blut in mg/% nach Injektion von 500 mg Harnsäure b) mit Atophan	Vermehrung an zirkulierender Harnsäure insgesamt absolut mg a) ohne Atophan	Vermehrung an zirkulierender Harnsäure insgesamt absolut mg b) mit Atophan	In den ersten 4 Stunden durch die Gewebe nicht absorbiert: mg absolut*) a) ohne Atophan	In den ersten 4 Stunden durch die Gewebe nicht absorbiert: mg absolut*) b) mit Atophan	Durch d. Gewebe absorbiert in den ersten 4 Stunden mindestens: % der injizierten Menge a) ohne Atophan	Durch d. Gewebe absorbiert in den ersten 4 Stunden mindestens: % der injizierten Menge b) mit Atophan
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E. B. I.	56,0	3,36	1/4 2	4,55 5,35 4,88	1,88 2,93 2,85	26,8 11,0	35,3 32,6	164,8	176,3	67	64
A. L. II.	55,0	3,30	1/4 4 1/2	2,72 3,50 2,75	2,30 2,25 2,55	25,7	0	71,7	99,0	86	80
U. B. III.	47,0	2,82	1/4 3	2,60 6,80 2,60	1,10 7,30	118,4	174,8	212,4	236,8	58	53
C. T. IV.	54,0	3,20	1/4 3 1/4	1,30 6,60 2,90	—	169,6 51,2	—	—	—	—	—

*) Werte berechnet aus Mehrausscheidung im Urin + dem Mehr an zirkulierender Harnsäure (Kol. 7 und 8).

Wenden wir uns nun zunächst der Betrachtung der Blutwerte zu. In Fall 1 fand sich ein sehr hoher Nüchternwert von 4,55 mg (derselbe Fall, Versuch 9 unserer früheren Arbeit, hatte drei Wochen vorher den hohen Wert von 5,6 mg gehabt, ohne daß wir die Diagnose „Gicht" stellen konnten). 15 Minuten nach der Injektion finden wir 5,35 mg Harnsäure, 2 Stunden nach derselben 4,88 mg Harnsäure im Blute. Bei einer Berechnung der Blutmenge = 3,36 kg würden demnach nach 15 Minuten von 500 mg 26,88 mg, nach 2 Stunden noch 11 mg im Blute kreisen. Nach dreitägiger Atophanverabreichung und weiterer Atophanmedikation am Versuchstage, sowie 1 Stunde vor der Injektion, ist der Blutharnsäurewert auf 1,88 mg gesunken, 15 Minuten nach der Injektion beträgt derselbe 2,93 mg, 2 Stunden nach der Injektion 2,85 mg. Es zirkulieren demnach nach 15 Minuten 35,3 mg, nach 2 Stunden

Digitized by Google

32,6 mg von der injizierten Menge. Hier scheint also tatsächlich unter Atophanwirkung etwas weniger Harnsäure beim Durchgang durch die Gewebe des Körpers zurückgehalten zu sein; sicherlich zirkuliert nach 2 Stunden unter Atophanwirkung mehr Harnsäure (die dreifache Menge) im Blute als ohne Atophan nach derselben Zeit. Ganz ähnlich verhält sich Fall 3, wo nach 15 Minuten ohne Atophan 118,4 mg, unter Atophanwirkung 174,8 mg von 500 mg injizierter Harnsäure nachweisbar sind. Nach 3 Stunden ist der Wert ohne Atophan gleich dem Wert vor der Injektion, der entsprechende Atophanwert konnte leider nicht gewonnen werden, da eine weitere Venenpunktion unmöglich wurde. In diesen beiden Fällen scheint es also tatsächlich, daß Atophan die Ablagerung injizierter Harnsäure in den Depots erschwert. — Anders verhält sich Fall 2, bei dem ohne Atophan nach 15 Minuten 25,7 mg der injizierten Menge nachweisbar sind, und nach $4^1/_2$ Stunden der Normalwert wieder erreicht ist, während nach Atophangabe nach 15 Minuten der Harnsäurewert mit dem vorher ermittelten übereinstimmt und nach $4^1/_2$ Stunden eine leichte Erhöhung vorhanden ist, auf die ich keinen Wert legen möchte. Ich werde auf diesen Fall bei der Besprechung der Harnsäureausscheidung im Urin zurückkommen. Fall 4 ist technisch weniger gut gelungen, da die Patientin die zweite Injektion verweigerte und außerdem die Leerbestimmung verunglückte und der 5 Tage später ermittelte Blutharnsäurewert als Norm angenommen werden mußte, wie es übrigens von Bass in allen seinen Versuchen geschehen ist. Nach 15 Minuten zeigt sich der sehr hohe Wert von 6,6 mg, entsprechend einem Mehr von 169,6 mg, nach $3^1/_4$ Stunden zirkulierten noch 51,2 mg.

Meine Versuche decken sich in ihren Ergebnissen unter normalen Bedingungen mit denen von R. Bass, der allerdings wegen der Benutzung größerer Blutmengen die entsprechenden Harnsäurewerte in großen Zwischenräumen (10 bis 12 Tage) bestimmte, während ich mit der neueren Methodik Reihenversuche an einem Tage machen konnte. Immerhin bin ich zu dem gleichen Resultat wie Bass gekommen, daß nämlich intravenös injizierte Harnsäure durch die Capillarsysteme des Körpers retiniert wird. Schon nach 15 Minuten finden wir

Digitized by Google

Tabelle II.

Fall. I. E. B., Chron. Arthritis. 56,0 kg.

Datum	Harnmenge	Harnsäure %	Harnsäure g			Medikation
24. II.	2180	0,022	0,480	0,450		
25. II.	1750	0,024	0,420			
26. II.	1300	0,071	0,913			4 g Atophan
27. II.	2300	0,021	0,483			desgl.
28. II.	1384	—	0,287			
1. III.	1645	—	**0,580**		**+0,130 g = 26 %**	**0,5 g Ū intravenös**
2. III.	1395	0,031	0,430		(0,293 g = 59 %)	
3. III.	1400	0,032	0,441			
4. III.	1250	0,060	0,745			4 g Atophan
5. III.	1200	0,029	0,352	0,542		desgl.
6. III.	1200	0,051	0,612			desgl.
7. III.	1895	—	**0,668**		**+0,126 g = 25 %**	**dsgl. + 0,5 g Ū intravenös**
8. III.	1230	0,026	0,322			
	28. II.	1. III.	7. III. 0,5 g Ū + Atophan			
	normal	0,5 g Ū				
8—12 h	0,030	0,168	0,171			
12—4 h	0,023	0,128	0,196	Ū-Injektion um 8 h vorm.		
4—8 h	0,118	0,053	0,047			
8—8 h	0,116	0,231	0,254			
	0,287	0,580	0,668			

in zwei Versuchen nur 5 % der injizierten Menge wieder, während wir in einem 3. Fall nach 15 Minuten noch ein Viertel, nach 3 Stunden nichts mehr, und in einem 4. Fall nach 15 Minuten noch ein Drittel, nach $3^1/_2$ Stunden $^1/_{10}$ der injizierten Menge wiederfanden.

Ich habe mich natürlich überzeugt, daß die mit Piperazin gelöste Harnsäure durch die angewandte Methodik nachweisbar war und gebe zwei Versuchsresultate, in denen Harnsäure-Piperazinlösung dem Oxalatblut zugesetzt war, hier wieder.

	Harnsäure zugesetzt:	gefunden:
1.	2,5 mg	2,3 mg = 92 %
2.	3,0 „	3,0 „ = 100 %.

Es kann demnach ein Zweifel darüber nicht bestehen, daß der Organismus imstande ist, große Mengen von Harnsäure (wie sie etwa dem endogenen Tageswert entsprechen) bei kurzdauernder Zirkulation aus dem Blut verschwinden zu lassen.

Digitized by Google

Tabelle III.

Fall II. A. L., Defatigatio. 55,0 kg.

Datum	Urinmenge	Harnsäure %	Harnsäure g			Medikation
10. III.	1110	0,019	0,208			
11. III.	1150	0,022	0,251	0,283		
12. III.	1815	—	0,389			
13. III.	1730	—	0,531		+0,248 g = 49 %	0,5 g $\bar{U}$ intravenös
14. III.	2150	0,012	0,258			
15. III.	2000	0,012	0,240	0,255		
16. III.	1900	0,014	0,266			
17. III.	2190	0,018	0,403			4 g Atophan
18. III.	2450	0,005	0,125	0,275		desgl.
19. III.	1890	0,016	0,306			desgl.
20. III.	1100	0,024	0,268			desgl.
21. III.	1870	—	0,674			dsgl. + 0,5 g $\bar{U}$ intravenös
22. III.	2180	0,028	0,600		+1,089 g = 218 %	4 g Atophan
23. III.	2600	0,023	0,588			desgl.
24. III.	1150	0,028	0,327			
	12. III	13. III.	21. III			
		+ 0,5 g $\bar{U}$	0,5 g $\bar{U}$ + Atophan			
	normal	0,185	0,238			
8-12h a. m.	0,139	0,122	0,176			
12—4h	0,055	4-8h p.m. 0,109	0,130			
4-8h a.m.	0,205	8-8h 0,115	0,130			
	0,389	0,531	0,674			

Ehe wir aus diesen Befunden nähere Schlüsse ziehen, wollen wir uns der Besprechung der Urinwerte zuwenden und dabei zunächst Fall 3 (Tabelle IV) betrachten, der in der Versuchsanordnung am besten ausgeführt war. Wir haben zunächst 6 Vortage, deren endogene Werte ziemlich gut übereinstimmen und einen Mittelwert von 0,472 aufweisen. Am 7. Tage erhält die Patientin 0,5 g Harnsäure intravenös und scheidet an diesem Tage 0,582 g Harnsäure, an den nächsten beiden Tagen bereits wieder 0,462 g bzw. 0,438 g aus. Wir finden also eine Mehrausscheidung von 0,110 g = 22 % der injizierten Menge. Vom 11. bis 17. Tag erhält die Patientin 4,0 g Atophan, die zunächst eine deutliche Steigerung der Ausscheidung verursachen, um am 13. Tag mit 0,460 g wieder den endogenen Wert zu erreichen; am Tag darauf steigt der Wert nach Injektion von 0,5 g Harnsäure auf 0,705 g, um an den Nachtagen wieder auf die Norm abzufallen. Mehraus-

Digitized by Google

Tabelle IV.

Fall III. U. B., Herzneurose. 47,0 kg.

Datum	Urinmenge	Harnsäure %	Harnsäure g			Medikation
26. III.	2510	0,020	0,507			
27. III.	1210	0,034	0,414			
28. III.	1470	0,035	0,517	0,472		
29. III.	1515	0,032	0,480			
30. III.	1220	0,035	0,427			
31. III.	1390	—	0,493			
1. IV.	1170	—	0,582		+0,110 g = 22 %	0,5 g $\overline{U}$ intravenös
2. IV.	650	0,071	0,462	0,450		
3. IV.	755	0,085	0,438			
4. IV.	fehlt	—	—			
5. IV.	720	0,101	0,727			4 g Atophan
6. IV.	1020	0,050	0,510			desgl.
7. IV.	540	0,085	0,460			desgl.
8. IV.	615	—	0,705		+0,245 g = 49 %	desgl. + 0,5 g $\overline{U}$ intravenös
9. IV.	670	0,059	0,397			4 g Atophan
10. IV.	1210	0,039	0,473	0,449		desgl.
11. IV.	1290	0,037	0,477			desgl.
12. IV.	1080	0,036	0,388			

	31. III.	I. IV.	4. IV. +0,5 g $\overline{U}$ + Atophan	
	normal	+0,5 g $\overline{U}$		
8—12 h	0,079	8—10 h 0,062	0,073	
12—4 h	0,106	10—2 h 0,200	0,168	10 h a. m. 0,5 g $\overline{U}$ intravenös
4—8 h	0,103	2—6 h 0,060	0,161	
8—8 h	0,205	6—10 h 0,077	0,125	
		10— 8 h 0,183	0,178	
	0,493	0,582	0,705	

scheidung = 0,245 g, entsprechend 49 % der injizierten Menge. Ohne Atophan scheidet die Patientin demnach nur die Hälfte von dem durch Atophan beeinflußten Werte aus, in beiden Fällen aber nur einen Bruchteil der überhaupt injizierten Harnsäure; eine Verschleppung der Ausscheidung ist in beiden Fällen nicht einmal angedeutet.

In Fall 1 war die Versuchsanordnung insofern ungünstig, als ich den Wunsch hatte, vor der Injektion durch Atophangaben die Harnsäuredepots möglichst zu entleeren, ohne daß ich mich für quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung zunächst so sehr interessiert hätte. Infolgedessen sehen wir am

Digitized by Google

Tabelle V.

Fall IV. C. T., abgelaufene Polyarthritis. 54,0 kg.

Datum	Urinmenge	Harnsäure %	Harnsäure g			Medikation
22. IV.	1580	0,035	0,553	0,590		
23. IV.	1600	0,042	0,672			
24. IV.	1400	0,038	0,546			
25. IV.	1540	—	**0,928**		+0,338 g = 68 %	**0,5 g Ū intravenös**
26. IV.	1250	0,043	0,537	0,527		
27. IV.	490	0,067	0,328			
28. IV.	1420	0,044	0,625			
29. IV.	1880	0,033	0,620			
30. IV.	760	0,047	0,357	0,563		3 g Atophan
1. V.	1710	0,043	0,735			desgl.
2. V.	830	0,072	0,598			desgl.
3. V.	760	0,051	0,387			

25. IV.
+0,5 g Ū
10—2 h 0,122
2—6 h 0,271
6—10 h 0,034
10—10 h 0,501
0,928

28. II., wo ich nach zweitägiger Atophangabe kein Medikament gab, den üblichen erniedrigten Wert des Nachtages, so daß man nicht ohne weiteres diesen Wert für die Berechnung der Ausscheidungsmenge benutzen kann. Selbst wenn man dies aber tut, findet man nur 59 % wieder; legt man den endogenen Mittelwert von 0,450 zugrunde, wozu man durchaus berechtigt ist, so erhält man nur 26 % wieder. Unter Atophangabe ist der Wert am Vortage der Injektion noch sehr erhöht. Nehmen wir den niedrigeren Durchschnittswert der drei Atophantage an, so finden wir auch unter Atophan nur eine Mehrausscheidung von 25 %.

In Fall 2 werden einwandfrei (die Werte der Nachtage vom 14. bis 16. III. sind hier sehr niedrig) nur 49 % ausgeschieden. Unter Atophan sehen wir in 4 Tagen keine Steigerung des Durchschnittswertes der Ausscheidung auftreten, worauf in der früheren Arbeit von mir und Samson mehrfach hingewiesen ist. Nach Injektion von Harnsäure unter gleich-

Digitized by Google

zeitiger Atophangabe tritt eine bedeutende mehrtägige Steigerung der Harnsäureausscheidung auf, so daß mindestens 1,089 g Harnsäure = 218% mehr ausgeschieden werden.

In Fall 4 werden ohne Atophan 68% ausgeschieden.

Wir sehen also, daß in keinem einzigen Fall unter normalen Bedingungen intravenös injizierte Harnsäure auch nur annähernd quantitativ ausgeschieden worden ist, was gleichfalls für Fall 1 und 3 unter dem Einfluß von Atophan gilt, während in Fall 2 unter Atophan über das Doppelte mehr ausgeschieden wurde als injiziert war.

Diese Resultate mußten in höchstem Maße befremden, da seit den Versuchen von Soetbeer und Ibrahim[1]) sowie Wiechowski[2]) für subcutan injizierte Harnsäure, ganz besonders aber nach den Versuchen von Umber[3]) die Tatsache als sicher galt, daß der normale Mensch injizierte Harnsäure, wenn auch nicht immer prompt, so doch im Verlauf mehrerer Tage ausscheide. Für den Gichtiker konnte Umber eine unvollständige Ausscheidung nachweisen, und er benutzt, wie er in der neuesten Auflage seines Lehrbuches der Stoffwechselkrankheiten[4]) von neuem erklärt, die Injektion von Harnsäure in weitgehendem Maße zur Diagnose zweifelhafter Gichtfälle.

Ich nahm zunächst an, daß entsprechend der von mir und G. Samson geäußerten Anschauung, nach der bei den seit Jahren äußerst purinarm ernährten Menschen der Kriegszeit die Harnsäuredepots des Organismus vielfach ganz leer befunden werden, in unseren injizierten Fällen Harnsäure in besonderer Weise zur Auffüllung der Depots zurückbehalten worden wäre. Diese Auslegung ist jedoch, wie sich bei näherem Studium der einschlägigen Literatur zeigt, nicht einmal notwendig, da sich, wie wir gleich sehen werden, bereits in mehreren Arbeiten Angaben finden über unvollständige Ausscheidung intravenös injizierter Harnsäure, ohne daß die betreffenden Autoren daraus weitergehende Schlüsse ziehen. Ich stelle hier kurz einige Fälle zusammen, wie sie sich nach meiner Be-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 1902.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. 60, 206, 1904.

[3]) l. c.

[4]) F. Umber, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, 2. Auflage, 1914.

Digitized by Google

rechnung bzw. nach den eigenen Angaben der Autoren darstellen: M. Dohrn[1]), Tabelle IV: 58,5%, Tabelle VI: 63,3%; Frank und Bauch[2]), Fall 1: höchstens 40% (nach unserer Berechnung nur 27%); R. Bass[3]), Fall 4: 67%.

Diese Befunde zusammen mit 6 eigenen verdienen meiner Meinung nach deshalb besonders hervorgehoben zu werden, weil das Dogma von der quantitativen Ausscheidung parenteral eingeführter Harnsäure in alle neueren Darstellungen [Umber, Lichtwitz[4]), Wiener[5])] Eingang gefunden hat und als Hauptfundament für die Beweisführung gegen die Zerstörbarkeit der Harnsäure immer wieder angeführt wird. Ebensogut könnte man aus diesen Befunden einen vollgültigen Beweis für die Urikolyse annehmen, wie es vor langer Zeit von Weintraud für die orale Verabreichung geschehen ist. Ich möchte aber noch auf eine weitere Tatsache aufmerksam machen.

Auch der Befund unseres Falles 2, wo unter Atophan weit mehr ausgeschieden wurde als intravenös injiziert ist, steht in der Literatur keineswegs vereinzelt da, ohne daß einer der Autoren ihm die Wichtigkeit zuzumessen scheint, die ihm meiner Meinung nach zukommt. (Dies gilt nicht für die subcutane Injektion, wie die bekannten Einwände Schittenhelms gegen Wiechowski zeigen.) So sehen wir, daß beim Normalen in Tabelle V der Dohrnschen Arbeit 295%, Tabelle VII 123%. in Fall 1 von Bass 164%, in Fall V 133%, bei einem Gichtiker der Arbeit Franks unter gleichzeitiger Atophangabe weit über 100% ausgeschieden wurden, schließlich bei mir Fall 2 218% Wenn wir von den beiden letzten, weil nicht normalen Fällen absehen, so geht aus diesen Zahlen hervor, daß die Harnsäureinjektion an sich schon eine Vermehrung der Harnsäurebildung und Ausscheidung bewirken kann, die durch die injizierte Menge allein nicht zu erklären ist und wohl am plausibelsten auf vermehrten Nucleinzerfall zurückzuführen ist. Ich möchte nicht vergessen, zu erwähnen, daß auch die Gabe von Piperazin

[1]) l. c.
[2]) l. c.
[3]) l. c.
[4]) L. Lichtwitz, Klinische Chemie 1918.
[5]) H. Wiener, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1918, III.

Digitized by Google

[Tabelle X von Dohrn, Versuch 4 von G. Ewald[1]) am Hunde] bei intravenöser Injektion und nach Abl[2]) bei oraler Applikation nicht ohne Einfluß auf den Purinstoffwechsel ist. Es kann also keinem Zweifel unterliegeu, daß wir in gewissen Fällen die ausgeschiedene Harnsäuremenge bei parenteraler Einführung von Harnsäure als einen Maximalwert ansehen müssen, der sich zusammensetzt aus der tatsächlich eingeführten und der im Körper durch irgendeinen Reiz infolge der Injektion neu gebildeten Harnsäuremenge.

Es sei mir noch erlaubt, auf die Ausscheidung der injizierten Harnsäure nach Stunden im Vergleich mit der normalen Ausscheidung und im Vergleich zu der im Blute kreisenden Menge einzugehen. In Kolonne 9 und 10 der Tabelle I sind die Werte aufgeführt, wie sie sich rechnerisch aus der Menge der in den ersten 4 Stunden nach der Injektion gegenüber dem Vortage mehr ausgeschiedenen Harnsäure und den im Blute nach 15 Minuten (Kolonne 7 und 8, Tabelle I) noch kreisenden Anteilen der injizierten Menge ergeben. Wir können diese Zahlen als Anhaltspunkt für die nach 4 Stunden noch nicht verschwundene Harnsäure annehmen und können behaupten, daß der Rest nach eben dieser Zeit zweifellos aus dem Kreislauf in die Gewebe eingetreten und dort wahrscheinlich deponiert, möglicherweise aber auch teilweise oxydiert ist. In Kolonne 11 und 12 sind die prozentischen Werte der nach 4 Stunden mindestens durch die Capillaren ausgetretenen Mengen angegeben; dabei zeigt sich, daß rechnerisch jedesmal unter Atophaneinfluß weniger retiniert ist als ohne Atophan. Interessant ist, daß die Differenz am größten in Fall 2 ist, wo wir nach Atophan kein Plus an zirkulierender Harnsäure nachweisen konnten, wo aber die Ausscheidung sofort mächtig einsetzte, so daß tatsächlich nach 4 Stunden schon mehr Harnsäure den Körper verlassen hat als ohne Atophan. Wir haben hier also den Fall, daß die Nierenwirkung des Atophans ganz besonders augenfällig ist und uns die fehlende Vermehrung im Blut erklären kann.

---

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 15.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 74.

Digitized by Google

Schlußbemerkungen.

1. In Übereinstimmung mit R. Baß zeigt sich nach intravenöser Injektion von Harnsäure nach kurzer Zeit (15 Minuten) nur noch ein geringer Bruchteil der injizierten Menge im Blute, der Rest muß bereits nach kurzdauernder Zirkulation durch den Körper absorbiert oder verbrannt sein.

2. Die Absorption in den hypothetischen Harnsäuredepots des Körpers scheint unter Atophaneinfluß etwas erschwert zu sein.

3. Die absorbierte Menge ist in 6 von 7 Fällen nicht annähernd quantitativ wieder zum Vorschein gekommen. In Übereinstimmung mit anderen Fällen der Literatur wird darauf hingewiesen, daß die Methodik der intravenösen Harnsäureinjektionen nicht dafür benutzt werden kann, das Fehlen einer Urikolyse beim Menschen zu beweisen.

4. Gegen eine solche Beweisführung sprechen ferner auch die Fälle, in denen mehr Harnsäure ausgeschieden wird, als injiziert wurde, und wo eine Harnsäureneubildung unter dem Reiz der Injektion angenommen werden muß. Aus diesem Grunde erscheint es auch nicht angängig, mit der von uns gewählten Methodik eindeutige Resultate über das Verhalten der Harnsäure im Blute nach Injektion zu erhalten, da möglicherweise auch in den Blutwerten außer der präformierten und der injizierten Harnsäure unter dem Einfluß eben der Injektion neu gebildete Harnsäre enthalten sein kann.

Digitized by Google

Über das Verhalten der Harnsäure im überlebenden Menschenblut.

I. Mitteilung.

Von

A. Bornstein u. W. Griesbach.

(Aus dem pharmakologischen Universitätsinstitut und der I. medizinischen Abteilung des Krankenhauses St. Georg, Hamburg.)

(Eingegangen am 29. Oktober 1919.)

Die Frage, ob im menschlichen Organismus Harnsäure zerstört wird, ist seit langem Gegenstand mannigfacher Betrachtungen gewesen, ohne daß sie bis heute von allen Forschern einheitlich beantwortet ist. Während Schittenhelm und seine Mitarbeiter auf Grund vieler Versuche, und zuletzt besonders Frank und Schittenhelm[1]) aus Untersuchungen am Gesamtstoffwechsel die Existenz eines urikolytischen Fermentes beim Menschen folgern, wird diese von anderen und vor allem von Wiechowski[2]) geleugnet, und sowohl Lichtwitz[3]) wie H. Wiener[4]) haben in ihren neuesten zusammenfassenden Darstellungen gleichfalls geglaubt, die Urikolyse beim Menschen nicht anerkennen zu dürfen.

Was nun besonders das menschliche Blut betrifft, so haben selbst Brugsch und Schittenhelm[5]) im Jahre 1907 festgestellt, daß größere Mengen zugesetzten Urates in einem, mit den damaligen Methoden bestimmbaren Grade nicht zerstört

---

[1]) Frank und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem **63**, 255.

[2]) Wiechowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 186.

[3]) Lichtwitz, Klinische Chemie 1918, 87 f. s.

[4]) H. Wiener, Ärztl. Fortbildungskurse 1918, Märzheft S. 16.

[5]) Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 446.

Digitized by Google

werden. Trotzdem bedarf jetzt, wo die Harnsäure als normaler Blutbestandteil erkannt worden ist, die Frage der Urikolyse im Blute nach unserer Meinung einer erneuten Nachprüfung, zumal da das Verhalten des Blutes zu großen Mengen zugesetzter Harnsäure nicht von entscheidender physiologischer Bedeutung sein kann, sondern vielmehr das Verhalten der normalerweise im Blute kreisenden geringen Harnsäuremengen, in ihrer besonderen chemischen oder cellulären Bindung. — Wir haben daher versucht, mit der neueren Methodik des Blutharnsäurenachweises diese Frage ihrer Lösung näher zu bringen.

Methodik.

Das durch Aderlaß gewonnene Blut wurde in sterilen Pulverflaschen aufgefangen, durch Schlagen mit sterilem Glasstab defibriniert und in Eis gekühlt. Ein Teil des Blutes wurde zur sofortigen Harnsäurebestimmung nach der Methode von Folin und Denis[1]) benutzt; der Rest des Blutes wurde bei 38° 2 bis 9 Stunden (ausnahmsweise bis zu 24 Stunden) stehen gelassen und dann nach der gleichen Methode verarbeitet. In vielen Fällen wurde bakteriologisch auf Keimfreiheit geprüft. Für die Ausführung dieser Untersuchung sind wir Herrn Dr. Jacobsthal zu großem Danke verpflichtet. In der Mehrzahl der untersuchten Fälle erwies sich das aus dem Brutschrank kommende Blut als steril.

In einigen Fällen wurde ein Teil des Blutes nach Eiskühlung zentrifugiert und das so gewonnene Serum verarbeitet. Ferner wurden einige Kontrollversuche mit inaktiviertem Blute angestellt. Wir haben fast stets mit je 10 ccm Blut Doppelbestimmungen ausgeführt und haben die Resultate dieser Doppelbestimmungen auch jeweils in den Tabellen niedergelegt (kleingedruckte Zahlen); die Abweichungen der einzelnen Bestimmungen betrugen im Mittel etwa 0,2 mg auf 100 ccm Blut berechnet.

Bei Benutzung von Blutserum zeigte es sich, daß die Enteiweißung mit $^n/_{100}$-Essigsäure und Natriumacetat nach der Angabe von Autenrieth und Funk nicht genügt, um völlig eiweißfreie Filtrate zu erhalten. Wir enteiweißten daher solche Filtrate nachträglich noch mit 2 ccm kolloidalem Eisenhydroxyd nach den Angaben von Benedict und Hitchcock[2]), nachdem wir uns durch Kontrollversuche am Gesamtblute davon überzeugt hatten, daß Verluste an Harnsäure dabei

---

[1]) Folin und Denis, Journ. of Biolog. Chem. **13** und **14**. Die Standardlösung wurde nach den Angaben von Curtmann and Freed (Journ. of Biolog. Chem. **20**, 619, 1915) hergestellt.

[2]) Benedict und Hitchcock: Journ. of Biolog. Chem. **20**, 1915.

Digitized by Google

nicht zu befürchten sind[2]). Ebenso gute Resultate ergaben uns Kontrollbestimmungen, in denen wir das Serum durch die doppelte Menge 96%igen Alkohols vorfällten, ehe wir die Fällung mit Essigsäure und Natriumacetat vornahmen, doch haben wir diese Methode bei unserer Versuchsreihe nicht angewandt. Zwei vergleichende Analysen seien hier angeführt:

Gewöhnliches Verfahren	Alkohol 2,5 : 1	Nachfällung mit 2 ccm Eisen
1. 3,2 mg	3,1 mg	3,1 mg
2. 2,7 „	2,6 „	2,9 „

Bemerkenswert ist, daß Harnsäure verloren geht, wenn man 1,5 g bzw. 0,75 g Kochsalz auf 10 ccm Blut zur Unterstützung der Eiweißausfällung zusetzt.

Daß wir das Blut defibrinierten und nicht mit Oxalat behandelten, hat seinen Grund darin, daß wir glaubten, jeden toxischen Einfluß auf die Blutkörperchen vermeiden zu müssen.

Versuche am Gesamtblut.

Wir kommen nun zur Besprechung unserer Versuchsergebnisse. Dabei ist zunächst zu bemerken, daß sich die untersuchten Blute beim Stehen im Brutschrank unter Beobachtung aseptischer Kautelen ganz verschieden verhielten; wir haben nämlich sowohl Abnahme wie Zunahme, wie schließlich ein Gleichbleiben der Harnsäurewerte beobachten können, ohne daß es uns bis jetzt gelungen wäre, mit Sicherheit Gründe für das verschiedene Verhalten zu ermitteln.

Wir geben die Resultate in den folgenden drei Tabellen wieder.

Am häufigsten haben wir eine Abnahme des Harnsäuregehaltes beobachtet: Von den 52 Versuchen dieser drei Tabellen fanden wir in 23 Fällen eine Abnahme, in 13 Fällen eine Zunahme, in weiteren 16 Fällen ein Gleichbleiben des Harnsäuregehaltes innerhalb der Fehlergrenzen.

In Kolonne 3 der Tabellen sind die klinischen Diagnosen angeführt. Es geht daraus hervor, daß die verschiedensten Krankheiten, sowie die gesunden Fälle ziemlich gleichmäßig über alle 3 Tabellen verteilt sind, ohne daß sich irgendein Krankheitsbild mit einem bestimmten Verhalten gegenüber der Harnsäure in Beziehung bringen ließe. Die Ernährung bestand in allen Fällen, in denen nichts anderes bemerkt ist, in der

[2]) Selbstverständlich haben wir dann sowohl Serum wie Gesamtblut mit Eisen nachbehandelt.

Digitized by Google

Tabelle I.

Nr. des Versuchs	Protokollnummer	Name, Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut: sofort (mg)	Harnsäure in 100 ccm Blut: nach Bebrütung (mg)	Abnahme des Harnsäuregehaltes: a) absolut (mg)	Abnahme des Harnsäuregehaltes: b) in % des Ausgangswertes	Zeit der Bebrütung (Std.)	Bakteriologischer Befund	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	Be., Urämie	6,7 (6,7 / 6,7)	4,65 (4,65 / 4,65)	2,05	30,6	2	steril	nach 12 Std. Bebrütung: 4,8 mg (4,7 / 4,9) Rest-N 68,6 mg.
2	2	Be., Urämie	6,4 (6,4 / 6,4)	4,85 (5,0 / 4,7)	1,55	24,2	14	steril	nach 2 Std. Bebrütung: 5,45 mg (5,5 / 5,4) Pat. von Vers. 1, 3 Tage später.
3	4	Schw., Glomerulonephritis	5,2 (5,1 / 5,3)	3,15 (3,6 / 2,75)	2,05	39,4	2	—	nach 14 Std. Bebrütung: 3,2 mg (3,2 / 3,2)
4	6	Ga., Myodegeneratio cordis	3,55	2,3 (2,25 / 2,35)	1,25	35,2	4	—	nach 4 Std. Stehen bei 20°: 2,4 mg.
5	9	Wei., Rekonvaleszentin	3,8 (3,8 / 3,8)	2,13 (2,0 / 2,25)	1,67	46,3	2	steril	nach 2 Std. Stehen in Eis: 4,0 mg. Vers. 1 Tab. IV.
6	10	Schw., Rekonvaleszentin	2,95 (2,95 / 2,95)	2,28 (2,20 / 2,35)	0,67	22,7	2	steril	nach 2 Std. Stehen in Eis: 3,0 mg. Vers. 2 Tab. IV.
7	11	Ba., Neurasthenie	3,2 (3,2 / 3,2)	1,73 (1,85 / 1,60)	1,47	45,9	22	steril	nach 1¾ Std. Bebrütung: 3,53 mg (3,6 / 3,45)
8	13	Ma., Polyarthritis acuta	2,1	0,83 (0,95 / 0,70)	1,27	60,0	2	steril	nach 24 Std. Bebrütung: 2,2 mg (1,9 / 2,5)
9	15	Schr., Pneumonia crouposa	3,2 (3,2 / 3,2)	2,0 (1,9 / 2,1)	1,20	37,5	4½	steril	nach 24 Std. Bebrütung: 3,53 mg (3,6 / 3,45) Leukocyten: 30000.
10	17	Schü., Peritonitis tuberculosa	3,15 (3,1 / 3,2)	1,78 (1,65 / 1,90)	1,37	43,5	2	einige Stäbchen	Leukocyten: 9000.
11	20	Bi., Aortitis luica	2,25 (2,25 / 2,25)	1,75 (1,85 / 1,65)	0,50	22,2	2	—	Vers. 1 Tab. V.
12	25	He., Cystopyelitis	3,33 (3,30 / 3,35)	2,5	0,83	24,0	10½	steril	nach 2 Std. Bebrütung Zunahme bis 5,2 (5,2) mg, dann wieder Abnahme, gesamt 52%. s. Vers. 6 Tab. II.
13	30	Bu., Rekonvaleszentin	4,0 (4,0 / 4,0)	2,47 (2,35 / 2,60)	1,53	32,5	9	—	nach 24 Std. Bebrütung Wiederanstieg auf 3,35 (3,35) mg.
14	31	He., Chron. Arthritis	2,7 (2,7 / 2,7)	1,9 (1,9 / 1,9)	0,80	29,6	2	—	
15	32	Hi., Neurasthenie	3,52 (3,6 / 3,45)	2,1 (2,25 / 2,15)	1,42	40,0	9	steril	Vers. 2 Tab. V.

Digitized by Google

gewöhnlichen Krankenhauskost, die unter den jetzigen Verhältnissen zwar recht purinarm, aber nicht purinfrei ist. Wir beabsichtigen, diesem Punkte in einer weiteren Untersuchungsreihe noch größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Protokollnummer	Name Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut sofort mg	 nach Bebrütung mg	Abnahme des Harnsäuregehaltes a) absolut mg	 b) in % des Ausgangswertes	Zeit der Bebrütung Std.	Bakteriologischer Befund	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16	33	Schä., Herzinsuffizienz	3,85 (3,9 / 3,8)	3,05 (3,1 / 3,0)	0,80	20,9	8	—	Vers. 3 Tab. V.
17	34	Schu., Myodegeneratio cordis Stauung	6,4 (6,4 / 6,4)	3,4 (3 4 / 3 4 / 3 4)	3,0	47,0	2½	—	Die gleiche Pat. wie Vers. 9 Tab. II; 4 Tage früher, starke cardiale Stauungen.
18	40	Schu., Neurasthenie	5,6 (5 0 / 6,2)	2,95	2,65	47,3	8	—	
19	41	Ot., Chron. Arthritis	2,05 (2,0 / 2,1)	1,4	0,65	31,7	8½	—	
20	42	Bo., Nephrosklerose. Anämie	4,13 (4,0 / 4,25)	2,9 (3,1 / 2,7)	1,23	29,8	8½	—	
21	44	Vo., Myodegeneratio cordis	2,75 (2,75 / 2,75)	1,0 (1,10 / 0,9 5)	1,75	63,6	8½	—	
22	47	Da., Polyarthritis subacuta	2,0 (1,9 / 2,1)	1,57 (1,65 / 1,50)	0,43	21,5	2	—	
23	53	Ca., Leichte Nephritis	3,75 (3,8 / 3,7)	2,98 (2 75 / 3,2)	0,77	20,8	2	—	

Bei der Betrachtung der Tabelle I ergibt sich, daß die Abnahme des Harnsäuregehaltes meist recht beträchtlich gewesen ist. Es ging bis zu 3,0 mg Harnsäure in 100 ccm Blut verloren, und zwar nahm die Harnsäure besonders schnell in den ersten Stunden ab. Die größte Differenz, die wir überhaupt beobachtet haben, fand sich in einem Versuche von nur 2½ Stunden Dauer (Versuch 17, Tabelle I). In einigen Fällen (Versuch 1, 2, 3) war nach 2stündiger Bebrütung das Maximum der Abnahme ganz, oder fast ganz erreicht. In anderen Fällen trat eine Abnahme erst später ein. Endlich kam es auch in den ersten Stunden zu einer Zunahme, der erst später eine

Digitized by Google

Abnahme folgte (Versuch 7 und 12). In anderen Fällen nahm zuerst der Wert ab, um dann wieder anzusteigen, ja, sogar den Anfangswert zu übertreffen (Versuch 8, 9, 13). Niemals ist es zu einem gänzlichen Verschwinden der Harnsäure aus dem Blute gekommen.

Tabelle II.

Nr. des Versuchs	Protokollnummer	Name, Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut: sofort mg	Harnsäure in 100 ccm Blut: nach Bebrütung mg	Zunahme des Harnsäuregehaltes: a) absolut mg	Zunahme des Harnsäuregehaltes: b) in % des Ausgangswert s	Zeit der Bebrütung Std.	Bakteriologischer Befund	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	5	Di., Schwere Anämie nach Sepsis	4,45	5,1	0,65	14,6	2		Nicht purinfrei ernährt. Hmglb. 40 %. Erythroc. 5 200 000. Leukoc. 8500. Poikilocytose. Anisocytose
2	7	Fr., Polyarthritis subacuta	1,9	3,2	1,30	68,4	5		
3	12	Ke., Echte Gicht	4,8 (4,8 / 4,8)	5,8 (5,8 / 5,8)	1,0	20,8	2	Stäbchenwachstum	nach 22 Std. Bebrütung: 4.15 mg purinfrei ernährt.
4	18	Wi., Adipositas leichte Nephritis	1,9 (1,9 / 1,9)	2,35 (2,35 / 2,35)	0,45	23,7	1¾		1½ Std. vor Blutentnahme 1 g Alkohol pro Kilogramm.
5	21	Ga., Myodegeneratio cordis	3,3 (3,3 / 3,3)	4,05 (4,05 / 4,05)	0,75	22,7	2		Die gleiche Patientin wie in Tabelle I, Versuch 4; 4 Wochen später
6	25	He, Cystopyelitis	3,33 (3,30 / 3,35)	5,2 (5,2 / 5,2)	1,87	56,1	2	steril	Nach 10½ Std. Bebrütung: 2-5 mg. Tab. I Vers. 13.
7	27	Ba., Akute Nephritis	2,5 (2,5 / 2,5)	3,0 (3,0 / 3,0)	0,5	20	2	steril	Nach 10 Std. Bebrütung: 4,0 (3,0) mg.
8	29	N., Atherosklerose	3,6 (3,6 / 3,6)	5,5 (5,5 / 5,5)	1,9	52,8	8	steril	Vers. 4 Tab. V.
9	35	Schu., Myodegeneratio cordis	3,4 (3,45 / 3,35)	4,5 (4,5 / 4,5)	1,1	21,4	1		
10	37	Ha., Aorteninsuffizienz Ödeme	3,8 (3,8 / 3,8)	6,4 (6,4 / 6,4)	2,8	68,8	2		
11	45	Ste., Myodegeneratio cordis	1,68 (1,55 / 1,82)	3,05 (3,1 / 3,0)	1,37	81,5	2		
12	46	Fe., Rekonvaleszentin	0,95 (0,95 / 0,95)	2,1 (2,1 / 2,1)	1,15	121	5		
13	50	Na., Neuralgie	2,70 (2,75 / 2,65)	3,18 (3,1 / 3,25)	0,48	17,7	2		

Digitized by Google

In den 13 Versuchen der Tabelle II, in denen eine Zunahme des Harnsäuregehaltes eintrat, sehen wir, daß diese immer die Fehlergrenzen überstieg, zum Teil sogar sehr bedeutend. Bemerkenswert ist besonders ein purinfrei ernährter Fall von echter Gicht, der dieser Gruppe zugehört, und nach

Tabelle III.

Nr. des Versuchs	Protokollnummer	Name, Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut: sofort (mg)	Harnsäure in 100 ccm Blut: nach Bebrütung (mg)	Zu- oder Abnahme absolut (mg)	Zeit d. Bebrütung (Std.)	Bakteriologischer Befund	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	3	Br., Pneumonie 3. Tag	1,98 (2,05 / 1,90)	2,2 (2,05 / 2,35)	+ 0,22	4	steril	1 1/2 Std. vor Blutentnahme 1 g Alkohol pro Kilogramm.
2	14	Schw., Glomerulonephritis	3,08 (3,2 / 2,95)	3,45 (3,3 / 3,6)	+ 0,37	4	steril	Rest-N: 49,9 mg.
3	19	Au., Chron. Nephritis (leicht)	3,6 (3,6 / 3,6)	3,6 (3,6 / 3,6)	± 0	2		
4	22	Bie., Polyarthritis subacuta	3,35 (3,4 / 3,3)	3,15 (3,1 / 3,2)	— 0,2	2		
5	23	Ge., Akute Nephritis	5,4 (5,4 / 5,4)	5,45 (5,5 / 5,4)	+ 0,05	3 1/2	Stäbchenwachstum	Vers. 5 Tab. V.
6	24	Pl., Spondylitis carcinomat.	4,45 (4,5 / 4,4)	4,5 (4,5 / 4,5)	+ 0,05	3	verunreinigt	Vers. 6 Tab. V.
7	26	Hi., gesund	5,0 (5,0 / 5,0)	4,75 (5,0 / 4,5)	— 0,25?	2		Vers. 3 Tab. IV.
8	28	Dö., Rekonvaleszentin	3,45	3,33 (3,25 / 3,42)	— 0,12	5	steril	
9	36	Ri., Myodegeneratio cordis	3,15 (3,2 / 3,1)	3,27 (3,2 / 3,35)	+ 0,12	2 1/2		
10	38	N., Myodegeneratio cordis	2,68 (2,6 / 2,75)	2,75	+ 0,07	8		
11	39	Gl., Atherosklerose	3,05 (3,0 / 3,1)	3,0 (3,0 / 3,0)	— 0,05	2 3/4		
12	43	May., Dermatitis	1,44 (1,5 / 1,38)	1,53 (1,50 / 1,55)	+ 0,09	8 1/2		
13	48	Dö., Pneumonie nach Krise	3,85 (3,9 / 3,8)	3,7 (3,8 / 3,6)	— 0,15	2		
14	49	N., Rekonvaleszentin	2,5	2,5 (2,5 / 2,5)	± 0	8		
15	51	Ste., Leichte Nephritis	3,03 (3,2 / 2,85)	3,28 (3,2 / 3,35)	+ 0,25	2		
16	52	Vo., Nephritis	2,75 (2,75 / 2,75)	3,05 (3,1 / 3,0)	+ 0,30	2		

Digitized by Google

2 Stunden eine beträchtliche Zunahme, nach 22 Stunden eine ebenso deutliche Abnahme zeigte. Auch ein Patient, der $1^1/_2$ Stunden vor der Blutentnahme eine größere Menge Alkohol erhalten hatte, findet sich in dieser Tabelle.

In einem zweiten Fall von Alkoholverabreichung bei einem Pneumoniker, der in Tabelle III, Versuch 1, aufgenommen ist, fand sich allerdings keine sichere Veränderung des Harnsäuregehaltes. Im übrigen ist zu den Fällen der Tabelle III, wo eine Veränderung des Harnsäuregehaltes nicht festzustellen war, nichts Besonderes zu bemerken.

Tabelle IV.

Nr. des Versuchs	Harnsäure in 100 ccm Blut			Bemerkungen
	sofort mg	nach 2 Std. Stehen in Eis mg	nach 2 Std. Bebrütung mg	
1	2	3	4	5
1	3,8	4,0	2,13	Vers. 5 Tab. I
2	2,95	3,0	2,28	„ 6 „ I
3	5,0	5,0	4,75	„ 7 „ III

Die Veränderungen des Harnsäuregehaltes hängen nun in hohem Maße von der Temperatur ab, unter der das Blut gehalten wird. In den wenigen Versuchen, die wir bei annähernd 0^0 angestellt haben (siehe Tab. IV), fand sich ausnahmslos ein Konstantbleiben des Harnsäuregehaltes, während in 2 von 3 Versuchen das Blut bei Körpertemperatur eine deutliche Abnahme zeigte. In einem Versuch bei Zimmertemperatur war die Abnahme fast ebenso groß, wie bei Körpertemperatur (Versuch 4, Tabelle I). Diese Befunde haben uns veranlaßt, das Blut, wie schon erwähnt, sofort nach der Entnahme in Eis zu kühlen, und wir können dieses Verfahren nur dringend überall da empfehlen, wo es nicht möglich ist, das zur Harnsäurebestimmung entnommene Blut sofort nach der Entnahme weiter zu verarbeiten. Ohne diese Vorsichtsmaßregel wird in vielen Fällen der Harnsäuregehalt des defibrinierten Blutes zu groß oder zu klein befunden werden.

Die Untersuchung, ob Inaktivieren des Blutes, $^1/_2$ Stunde lang im Wasserbade bei 56^0, einen Einfluß ausübt, ergab folgendes Resultat:

Digitized by Google

I. Das Inaktivieren, als solches, ist ohne Einfluß auf den Gehalt an Harnsäure.

II. Inaktiviertes Blut verändert seinen Harnsäuregehalt beim Stehen im Brutschrank nicht.

Tabelle V.

Nr. des Vers.	Harnsäure in 100 ccm Blut sofort mg	Harnsäure in 100 ccm Blut nach Bebrütung mg	Blut 1/2 Std. inaktiviert Harnsäure in 100 ccm sofort mg	Blut 1/2 Std. inaktiviert Harnsäure in 100 ccm nach Bebrütung mg	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6
1	2,25 (2,25 / 2,25)	1,75 (1,85 / 1,65)	2,25	2,25 (2,25 / 2,25)	Vers. 11, Tab. I
2	3,52 (3,6 / 3,45)	2,10 (2,25 / 2,15)	—	3,75 (3,8 / 3,7)	„ 15, „ I
3	3,85 (3,9 / 3,8)	3,05 (3,1 / 3,0)	—	3,8 (3,8 / 3,8)	„ 16, „ I
4	3,6 (3,6 / 3,6)	5,5 (5,0 / 5,5)	—	3,6 (3,6 / 3,6)	„ 8, „ II
5	5,4 (5,4 / 5,4)	5,45 (5,5 / 5,4)	5,5 (5,5 / 5,5)	5,45 (5,5 / 5,4)	„ 6, „ III
6	4,45 (4,5 / 4,4)	4,5 (4,5 / 4,5)	4,5 (4,5 / 4,5)	4,5 (4,5 / 4,5)	„ 7, „ III

Derartige Versuche sind in Tabelle V zusammengestellt. Wir wollen hier schon bemerken, daß dieser Befund uns sehr dafür zu sprechen scheint, daß es sich bei den von uns beobachteten Vorgängen um fermentative Prozesse handelt.

Zur weiteren Kritik war es notwendig zu wissen, ob sich Gesamtblut und Serum allein verschieden verhalten.

Verteilung der Harnsäure auf Serum und Körperchen.

Um uns zunächst über die Verteilung der Harnsäure zwischen Serum und Körperchen zu orientieren, haben wir einerseits Gesamtblut und andererseits Serum, das durch Zentrifugieren aus dem defibrinierten Blut gewonnen war, auf ihren Harnsäuregehalt untersucht. Derartige Versuche sind schon an Rinder- und Hühnerblut von Benedict[1]) angestellt worden Er stellte fest, daß sich diese beiden Blutarten ganz verschieden verhielten, und zwar befand sich im Rinderblut die Harnsäure ausschließlich in den Körperchen, im Hühnerblut fast gänzlich

[1]) Benedict, Journ. of Biolog. Chem. 20, 633, 1915.

Digitized by Google

im Serum. Steinitz[1]), der an Menschenblut arbeitete, gibt an, daß die Harnsäure sich hier „ziemlich gleichmäßig auf Serum und Blutkörperchen verteilt, es überwiegt eher einmal der Harnsäuregehalt der Blutkörperchen, als der des Serums". Zahlenmäßige Belege gibt Steinitz nicht.

Wir haben bei einer Anzahl von Patienten die Harnsäure im Serum und im Gesamtblut bestimmt und gleichzeitig das Körperchenvolumen, meistens nach der Methode von Bleibtreu[2]), gelegentlich auch mit dem Hämatokriten bestimmt. Fast immer enthielten sowohl das Serum wie die Körperchen Harnsäure. Nur in zwei Fällen (Versuch 5 und 7, Tabelle VII) befand sich die Harnsäure fast ausschließlich in den Körperchen. Es überwog, wie aus den Tabellen VI und VII hervorgeht, manchmal der Gehalt des Serums, manchmal der der Körperchen. Meist waren die Differenzen sehr beträchtlich, so daß sich gelegentlich die mehrfache Menge Harnsäure im Serum bzw. in den Körperchen fand (z. B. Versuch 3, Tabelle VI,

Tabelle VI.

Nr. des Versuchs	Name Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut mg	Körperchenvolumen %	Harnsäure in 100 ccm Serum mg	Harnsäure in 100 ccm Körperchen mg	Verhältnis des Ü-Gehaltes Serum : Körperchen	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Ge., Magencarcinom	1,85	59,6	1,25	2,26	Ser. < K.	
2	Wu., Aortitis luica	1,65	58,1	2,50	1,03	Ser. > K.	
3	Fi., Sepsis, Schwere Anämie	5,50	30,6	6,90	2,94	Ser. > K.	Hämoglobin: 45 %; Erythrocyten: 3 300 000.
4	Scha., Rekonvaleszentin	4,90	50?	4,2	5,6?	Ser. < K.	Nicht purinarm ernäh t. Körp.-Vol. a's 50% angenommen.
5	Ha.	2,9 $\left(\frac{2,9}{2,9}\right)$	53,3	2,65 $\left(\frac{2,7}{2,6}\right)$	3,11	Ser. < K.	

[1]) Steinitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 90.
[2]) Bleibtreu, Arch. f. d. ges. Physiol. 51.

Digitized by Google

und 8, Tabelle VII, bzw. Versuch 1, Tabelle VI und Versuch 1 und 13, Tabelle VII). Wovon diese verschiedene Verteilung der Harnsäure abhängt, bedarf noch näherer Forschung. Es bestehen Analogien zum Blutzucker (vergl. z. B. W. Stepp[4]) und Adam Loeb[5]).

Änderungen des Harnsäuregehaltes im Serum und in den überlebenden Körperchen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde, vom gleichen Blut, Gesamtblut und Serum gleichzeitig in den Brutschrank gestellt.

Es ergab sich zunächst, daß in keinem unserer Versuche der Aufenthalt im Brutschrank irgendeinen meßbaren Einfluß auf das Serum hatte, Wenn Harnsäure verschwand, verschwand sie aus den Körperchen (Versuch 2 und 6, Tabelle VII). Wenn Harnsäure gebildet wurde, so geschah dieses ebenfalls in den Körperchen (Versuch 7 und 9, Tabelle VII). In den Versuchen, in denen der Harnsäuregehalt des Gesamtblutes konstant blieb, war er auch im Serum unverändert. Jedenfalls spielen die fermentativen Prozesse, die wir wohl annehmen müssen, ausschließlich in den Blutkörperchen eine meßbare Rolle, während im Serum der Nachweis solcher Vorgänge uns nicht gelungen ist. Es scheint ferner aus den Versuchen der Tabelle VII hervorzugehen, daß eine Abnahme der Harnsäure nur in solchen Fällen zu finden ist, in denen die Körperchen merklich mehr Harnsäure enthalten als das Serum.

Schlußbemerkung.

Aus unseren Versuchen geht demnach hervor, daß im überlebenden Menschenblut zwei Prozesse vor sich gehen, von denen der eine zu einer Vermehrung der direkt nachweisbaren Harnsäure, der andere zu einer Verminderung derselben führt. Da diese Prozesse im inaktivierten Blute nicht stattfinden und auch im eisgekühlten Blute nicht nachweisbar sind, so liegt die Annahme am nächsten, daß es sich um fermentative Prozesse handelt. Diese gehen ausschließlich in den Blutkörperchen vor sich. Gegen

[4]) W. Stepp, Arch. f. klin. Med. 124, 199, 1917.
[5]) Adam Loeb: diese Zeitschr. 49, 413, 1913.

Digitized by Google

Tabelle VII.

Nr. d. Versuchs	Protokoll-Nr.	Name Klinische Diagnose	Harnsäure in 100 ccm Blut sofort mg	 nach Bebrütung mg	Harnsäure in 100 ccm Serum sofort mg	 nach Bebrütung mg	Dauer der Bebrütung Std.	Körperchen-Volumen	Harnsäure in 100 ccm Serum	 in 100 ccm Körperchen	Verhältnis des Ü-Gehaltes Serum : Körperchen	Änderung d. Ü-Gehaltes bei Bebrütung im Blut	 im Serum	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	40	Schm., Neurasthenie	5,6 (5,0 / 6,2)	2,95	2,5 (2,5 / 2,5)	—	8	49,3	2,5	8,80	Ser. < K.	— 2,65	—	Vers. 18, Tab. I
2	41	Ot., Chron. Arthritis	2,05 (2,0 / 2,1)	1,4	1,75	1,75 (1,75 / 1,75)	8½	40,7	1,75	2,60	Ser. < K.	— 0,65	± 0	„ 19, „ I
3	42	Bo., Nephrosklerose Anämie	4,13 (4,0 / 4,25)	2,9 (3,1 / 2,7)	1,4	—	8½	—	1,4	—	Ser. < K.	— 1,23	—	„ 20, „ I
4	44	Vo., Myodegeneratio cordis	2,75 (2,75 / 2,75)	1,0 (1,10 / 0,93)	1,7	—	8½	—	1,7	—	Ser. < K.	— 1,75	—	„ 21, „ I
5	47	Dä., Polyarthritis	2,0 (1,9 / 2,1)	1,57 (1,65 / 1,50)	Spur (Doppelbest.)	—	2	—	Spur	—	Ser. < K.	— 0,43	—	„ 22, „ I
6	53	Ca., LeichteNephritis	3,75 (3,8 / 3,7)	2,98 (2,75 / 3,2)	3,2	3,2	2	26,9	3,2	5,4	Ser. < K.	— 0,78	± 0	„ 23, „ I
7	45	Ste., Myodegeneratio cordis	1,68 (1,55 / 1,82)	3,05 (3,1 / 3,0)	Spur (Doppelbest.)	Spur (Doppelbest.)	2	40,5	Spur	4,1	Ser. < K.	+ 1,37	± 0	„ 11, „ II
8	46	Fe., Rekonvaleszentin	0,95 (0,95 / 0,95)	2,1 (2,1 / 2,1)	1,53 (1,55 / 1,50)	—	5	58,8	1,53	0,50	Ser. > K.	+ 1,15	—	„ 12, „ II
9	50	Ha., Neuralgie	2,70 (2,75 / 2,65)	3,18 (3,1 / 3,25)	2,70 (2,8 / 2,6)	2,80	2	50,7	2,70	2,70	Ser. = K.	+ 0,48	± 0	„ 13, „ II
10	52	Vo., Nephritis	2,75 (2,75 / 2,75)	3,05 (3,1 / 3,0)	3,1	3,1 (3,1 / 3,1)	2	53,3	3,10	2,44	Ser. > K.	+ 0,30	± 0	„ 16, „ III
11	39	Gl., Atherosklerose	3,05 (3,0 / 3,1)	3,0 (3,0 / 3,0)	2,25 (2,25 / 2,25)	—	2¾	51,1	2,25	3,71	Ser. < K.	— 0,05	—	„ 11, „ III
12	43	Mey, Dermatitis	1,44 (1,50 / 1,38)	1,53 (1,50 / 1,55)	1,53 (1,55 / 1,50)	—	8½	44,8	1,53	1,49	Ser. = K.	+ 0,09	—	„ 12, „ III
13	48	Dö., Pneumonie nach Krise	3,85 (3,9 / 3,8)	3,7 (3,8 / 3,6)	2,2 (2,2 / 2,2)	2,2	2	48,3	2,2	5,7	Ser. < K.	— 0,15	± 0	„ 13, „ III
14	49	N., Rekonvaleszentin	2,5 (2,5 / 2,5)	2,5	1,72 (1,72 / 1,72)	1,75 (1,75 / 1,75)	8	41	1,72	3,66	Ser. < K.	± 0	+ 0,03	„ 14, „ III
15	51	Ste., Leichte Nephritis	3,03 (3,2 / 2,85)	3,28 (3,2 / 3,35)	3,53 (3,6 / 3,45)	3,65 (3,65 / 3,6)	2	40	3,53	2,28	Ser. > K.	+ 0,25	+ 0,12	„ 15, „ III

Digitized by Google

den Einwand, daß es sich bei unseren Befunden um versuchstechnische Irrtümer handelt, sprechen, außer den zum großen Teil identischen Doppelbestimmungen, drei Tatsachen, nämlich das Fehlen jeder Veränderung bei Eiskühlung, bei Inaktivierung und bei Verwendung von Serum allein.

Ein Vergleich zu dem Verhalten der Blutkörperchen gegenüber Zucker liegt nahe. Auch die Glykolyse geht ausschließlich in den intakten Blutkörperchen vor sich, während der Zuckergehalt des Blutserums und auch des lackfarbenen Blutes (Rona und Döblin, Griesbach u. a.[1]) sich nicht ändert. Nur liegen die Verhältnisse bei der Harnsäure insofern komplizierter, als wir das Vorkommen von mindestens zwei Prozessen entgegengesetzter Richtung annehmen müssen, von denen der eine zur Bildung, der andere zum Verschwinden von Harnsäure führt, was für den Zuckerstoffwechsel des Blutes zwar möglich, aber nicht bewiesen ist.

Das Fehlen jeglicher Veränderungen in einem großen Teil unserer Fälle, das sich durch Annahme einer Kompensierung der beiden entgegengesetzten Prozesse nicht ohne weiteres erklären läßt, hat möglicherweise seine Analogie in zahlreichen Befunden Schittenhelms, die er bei seinen Versuchen über die Fermente des Nucleinabbaues erheben konnte. Er fand nämlich ziemlich häufig Versagen einzelner Fermente bzw. hemmende Einflüsse der verschiedenen Fermente aufeinander. Zweifellos spielen individuelle Verschiedenheiten dabei eine Rolle.

Ob es sich wirklich um Zerstörung und Neubildung von Harnsäure, oder um Übergang der Harnsäure in eine komplexe Form und umgekehrt, etwa im Sinne Minkowskis, handelt, wissen wir vorläufig nicht, wir hoffen aber, diese Frage bald beantworten zu können.

[1]) P. Rona und A. Döblin, diese Zeitschr. **32**, 489, 1911. — W. Griesbach, diese Zeitschr. **50**, 457.

Digitized by Google

Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine.

II. Mitteilung[1]).

Wirkung der proteinogenen Amine auf den Gaswechsel.

Von

J. Abelin.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.)

(Eingegangen am 5. November 1919.)

Mit 13 Tabellen und 5 Figuren.

Es darf als bewiesen gelten, daß der normale Verlauf unseres Stoffwechsels an die Anwesenheit geringer Mengen zahlreicher wirksamer, bis jetzt noch wenig bekannter Stoffe geknüpft ist. Diese Stoffe haben keinen „Nährwert" in gewöhnlichem Sinne dieses Wortes. Ihre Bedeutung scheint mehr regulativer Natur zu sein. Eine Reihe dieser Stoffe kommt in den Lebensmitteln vor. Wir wollen diese exogene Gruppe mit dem gegenwärtig sehr verbreiteten Namen „Vitamine" umschreiben. Regulative Stoffe produziert auch der Organismus selbst. Gewisse Drüsen mit innerer Sekretion scheinen die Aufgabe übernommen zu haben, hochwirksame Substanzen zu bilden, die den Stoffwechsel „überwachen". Dazu gehören in erster Linie die Schilddrüse, die Nebenniere, die Hypophyse u. a. Zu den Substanzen, die selbst in geringen Mengen den Stoffwechsel zu beeinflussen vermögen, gehören auch die proteinogenen Amine. Sie entstehen aus den Aminosäuren durch Kohlensäureabspaltung. Diese Decarboxylierung ist mit

[1]) I. Mitteilung diese Zeitschr. **93**, 128.

Digitized by Google

einer tiefgehenden Veränderung des allgemeinen Verhaltens verbunden. Während die Aminosäuren pharmakologisch meistens schwach wirksam oder sogar unwirksam sind, liegen in den proteinogenen Aminen höchst wirksame Verbindungen vor. Die Gruppe der proteinogenen Amine liefert ein sehr lehrreiches Beispiel für die engen Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution und der physiologischen Wirkung einer Substanz. Es bestätigt sich auch hier die Regel, daß die Beseitigung einer sauren Komponente, z. B. der Carboxylgruppe (Aminosäure → Amin) die Wirksamkeit des Moleküls erhöht, und daß umgekehrt, durch Einführung einer sauren Gruppe (Amin → Aminosäure) das Molekül entgiftet, zugleich aber auch wenig wirksam gemacht wird.

Die Reihe der proteinogenen Amine hat neuerdings ein lebhaftes Interesse erweckt. Ihre Bedeutung scheint um so größer zu sein, als Amine auch im tierischen Organismus vorkommen.

Ein großer Teil unseres Verdauungsapparates ist von einer sehr mannigfachen Bakterienflora bewohnt. Unter diesen Bakterien befinden sich viele, die in ausgesprochener Weise befähigt sind, aus Aminosäuren Amine zu bilden. So ist Berthelot und Bertrand[1]) gelungen, aus dem menschlichen Darminhalt einen Bacillus zu isolieren, der aus Histidin Histamin bildet. Sie nannten ihn Bac. aminophilus intestinalis. Der gleiche Bacillus baut auch andere Aminosäuren ab und läßt z. B. aus Tryptophan Tryptamin entstehen. In diesem Zusammenhange möge auch auf die Versuche von Mellanby und Twort[2]) hingewiesen werden. Sie isolierten aus den Faeces des Menschen einen Bacillus, der ebenfalls Histidin in Histamin umwandelt. Ein ähnlicher Bacillus konnte beim Meerschweinchen im gesamten Dünndarm vom Duodenum an nachgewiesen werden. Mellanby und Twort nehmen sogar an, daß die Bildung von Histamin im Darmkanal durch die ganze höhere Tierreihe durchgeht. Den Nachweis des Histamins im Extrakt der Dünndarmschleimhaut verdanken wir den Untersuchungen von Barger und Dale[3]). Neuerdings führt Dale[4]) die Erscheinungen des anaphylaktischen Choks auf abnorm gesteigerte Resorption von Histamin zurück.

Ebenso wie Histamin wird auch Tyramin im tierischen Körper gebildet. Nach Barger[5]) entsteht im menschlichen Darm das p-Oxy-

[1]) Berthelot und Bertrand, Compt. rend. **1911**, 1643, 1826.
[2]) Mellanby und Twort, Journ. of Physiol. **45**, 1912.
[3]) Barger und Dale, Journ. of Physiol. **41**, 1911.
[4]) Dale, Journ. of Physiol. **1919**.
[5]) Barger, The simpler nat. bas. London **1914**, 27.

Digitized by Google

phenyläthylamin (Tyramin) aus Tyrosin. Die Bildung soll durch Darmbakterien erfolgen. Bact. coli commune, ein massenhafter Bewohner unseres Darmes, wandelt das Tyrosin bis zu 80% in Tyramin um [Sasaki[1])].

Vor kurzem ist es Nord[2]) gelungen, auf bakteriellem Wege Serin (β-Oxyalanin) in Aminoäthylalkohol umzuwandeln. Durch vollständige Methylierung und Hydroxylierung geht der Aminoäthylalkohol in Cholin über, der ebenfalls zur Gruppe der proteinogenen Amine gehört und neuerdings im Dünndarm vom Kaninchen im Laboratorium von Magnus nachgewiesen wurde[3]).

Die Bakterien bilden die hier angeführten proteinogenen Amine aller Wahrscheinlichkeit nach auf fermentativem Wege. Es ist aber bis jetzt nicht gelungen, ein Ferment zu isolieren, das Aminosäuren durch Decarboxylierung in Amine umwandelt. Ob proteinogene Amine auch im intermediären Stoffwechsel beim Abbau der Aminosäuren entstehen können, ist bis jetzt experimentell nicht nachgewiesen. Der Übergang der Aminosäuren in stickstofffreie Verbindungen kann auf verschiedenem Wege erfolgen. Die Hauptvorgänge dabei sind hydrolytischer und oxydativer Natur. Es ist aber auch damit zu rechnen, daß Decarboxylierungen und intermediäre Bildung von proteinogenen Aminen stattfinden können. Damit wäre eine weitere Möglichkeit für die Entstehung von proteinogenen Aminen gegeben.

Anmerkung bei der Korrektur. Eine Bestätigung dieser Ansicht ergibt eine neue Untersuchung von John J. Abel und S. Kubota[4]). Es gelang diesen Forschern Histamin nicht nur aus dem Hinterteil der Hypophyse, sondern auch aus verschiedenen tierischen Geweben und Extrakten zu isolieren. Beim Eiweißabbau durch Fermente unter Vermeidung jeder bakteriziden Wirkung wurde Histamin ebenfalls festgestellt, so z. B. im Pepton Witte und Erepton. Wie danach erwartet wurde, liefert auch die Aufspaltung reiner Eiweißstoffe (krystallisiertes Albumin, Casein, Edestin) mit HCl eine Base, die J. Abel und Kubota nach dem Ausfall der physiologischen Versuche als Histamin oder zum wenigsten als ein ähnlich wirkendes Substitutionsprodukt desselben auffassen. Histamin dient als physiologisches Reizmittel für die Magen- und Darmmuskulatur, sowie auch für die Organe im allgemeinen zur Zeit ihrer gesteigerten Tätigkeit. Histamin soll kein „Hormon" der Hypophyse, sondern eine im Organismus weit verbreitete Substanz darstellen.

Außer der angeführten endogenen gibt es für unseren Organismus auch einige exogene Quellen von proteinogenen Aminen. Viele Käsesorten, besonders der sogenannte Emmentaler Käse, enthalten

---

[1]) Sasaki, diese Zeitschr. **59**, 429.

[2]) F. F. Nord, diese Zeitschr. **95**, 281.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. **1919**.

[4]) John J. Abel und S. Kubota, zitiert nach Chem. Centralbl. S. 763, 1919.

Digitized by Google

p-Oxyphenyläthylamin [Tyramin][1]). Ferner sind Malzkeime ziemlich reich an einem Abkömmling des Tyramins, Hordenin [Dimethyltyramin][2]). Bei der ausgedehnten Verbreitung von proteinogenen Aminen im Tier- und Pflanzenreich muß mit der Möglichkeit der Zufuhr von Aminen durch die Nahrungsmittel gerechnet werden.

Das Auftreten von proteinogenen Aminen im tierischen Organismus und die zahlreichen Beziehungen, die diese Amine zu vielen neueren Problemen aufweisen, veranlaßten mich vor einigen Jahren, eine systematische Erforschung ihres physiologischen Verhaltens zu unternehmen. Über den Einfluß einiger proteinogenen Amine auf den Stickstoffstoffwechsel schilddrüsenloser Hunde habe ich in der I. Mitteilung berichtet. Es konnte dort gezeigt werden, daß Tyramin und Phenyläthylamin die N-Ausscheidung durch den Harn sehr beträchtlich steigert. Die vorliegende Arbeit bezweckt eine Untersuchung des Einflusses der proteinogenen Amine auf den Gaswechsel. Geprüft wurden Phenyläthylamin, Tyramin und Isoamylamin.

Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt. Nach den Untersuchungen von Osborne, Mendel u. a. eignen sich diese Tiere besonders gut zum Studium zahlreicher Stoffwechselfragen. Für die Untersuchung des Gaswechsels kleinerer Tiere hat Haldane[3]) eine brauchbare Methode angegeben. Auf dem Haldaneschen Prinzip beruht auch eine Apparatur für Rattenversuche, die neuerdings von Danoff[4]) in dieser Zeitschrift beschrieben wurde. Diese Anordnung verwendete ich mit einigen Verbesserungen für die vorliegenden Versuche. Auf eine genaue Beschreibung der Methodik glaube ich verzichten zu dürfen, da eine ausführliche Schilderung derselben von Danoff gegeben wurde[5]).

Es sei nur in einigen Worten das Prinzip der Versuchsausführung angegeben. Die Ratte kommt in einen dicht geschlossenen Kasten. Der Kasten hat eine Zufuhr- und Ausfuhröffnung. Die Luft wird durch

---

[1]) C. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 485, 1905; **59**, 138; v. Slyke und Hart; F. Ehrlich und Lange, diese Zeitschr. **63**, 156, 1914.

[2]) E. Léger, Compt. rend. **142**, 108, 1906; Gabel, Arch. d. Pharm. **244**, 1906.

[3]) Haldané, Journ. of Physiol. **13**, 419, 1892.

[4]) Beiträge zur Physiologie der Drüsen von L. Asher **38**. — N. Danoff, diese Zeitschr. **93**, 44.

[5]) Vgl. auch Johansson, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden **3**, 1150. — v. Frey, Lehrb. d. Physiol.

Digitized by Google

eine Wasserstrahlpumpe durch den Kasten geleitet. Die Zufuhröffnung wird mit einer Schwefelsäure- (I) und einer Natronkalkflasche (II) verbunden. Dadurch wird die Zimmerluft von Wasser und Kohlensäure befreit. Die Ausfuhröffnung wird mit einer Schwefelsäurewaschflasche (1) zur Absorption des ausgeatmeten Wassers und mit Natronkalkflaschen (2) zur Bindung der ausgeschiedenen Kohlensäure verbunden. Hinter den Natronkalkflaschen befindet sich noch eine Schwefelsäureflasche (3) zur Aufnahme des bei der Carbonatbildung auftretenden Wassers.

Die Berechnung des Versuches geschieht wie folgt: Der Kasten mit der Ratte wird vor und nach dem Versuch gewogen. Dadurch erfährt man den Verlust an Körpergewicht der Ratte. Die Gewichtszunahme der Schwefelsäureflasche 1 gibt die ausgeschiedene Wassermenge, die Gewichtszunahme der Natronkalkflaschen 2 und der H_2SO_4-Flasche 3 die ausgeatmete Kohlensäuremenge an. Die Stoffwechselendprodukte Wasser und Kohlensäure sind durch Verbrennung von Körpersubstanz der Ratte unter Zuhilfenahme des Sauerstoffs der Luft entstanden. Die Verluste an Körpersubstanz sind durch Wägung ermittelt worden. Subtrahiert man von der gesamten gasförmigen Stoffausscheidung ($H_2O + CO_2$) den Verlust an Körpersubstanz, so ergibt sich die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes. Zur Bestimmung des respiratorischen Quotienten rechnet man die gefundenen Grammwerte für Kohlensäure und Sauerstoff in Volumwerte um. Bezüglich der genaueren Ausführung der Berechnung verweise ich ebenfalls auf die Arbeit Danoff und den zitierten Abschnitt im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Dagegen möchte ich auf einige mir praktisch wichtig erscheinende Punkte hinweisen.

Die Methode arbeitet sehr gut. Kohlensäure und Sauerstoff lassen sich mit einer Genauigkeit von einigen Milligrammen bestimmen. Man bekommt auch in den einzelnen Versuchen Werte, die sich durchaus miteinander vergleichen lassen. Die einzige, wirklich in Betracht fallende Fehlerquelle sind die Bewegungen der Tiere im Kasten, wodurch natürlich die Kohlensäure- und die Sauerstoffwerte sofort ansteigen. Dieser Fehler läßt sich aber zu einem großen Teil ausschalten und zwar durch folgende Momente. Erstens, durch Angewöhnung des Versuchstieres. Im Laufe der Versuche habe ich die Beobachtung gemacht, daß man in den ersten 2 bis 3 Versuchen viel höhere Zahlen für CO_2 und O bekommt, als in den nachfolgenden Tagen. Dies kommt zum größten Teil von der motorischen Unruhe, die mit der Ungewohnheit der Tiere im Zusammenhange steht. Es empfiehlt sich deshalb, vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihe einige blinde Versuche zu machen, indem man die Ratte während 2 bis 3 Tagen für mehrere Stunden in den Kasten setzt und Luft durchleitet. Dadurch wird eine sehr wertvolle Angewöhnung der Tiere erzielt. Nach einigen solchen Vorversuchen kann man feststellen, daß sich die Tiere im Kasten ganz ruhig verhalten und meistens einschlafen. Zweitens, lassen sich die Versuchsfehler sehr erheblich dadurch herabsetzen, daß man längere

Digitized by Google

Versuchsperioden wählt. Die Dauer der Versuche betrug gewöhnlich 8 bis 8, manchmal auch 10 Stunden. Kleinere Schwankungen verteilen sich so auf eine längere Zeit und fallen nicht so ins Gewicht, wie bei Anstellung von $^1/_2$- bis 1stündigen Versuchen. In allen Versuchen wurde gleich stark ventiliert.

Bei der Ausführung der Respirationsversuche an der Ratte muß auf die Temperatur des Raumes geachtet werden. Kleine Tiere sind bekanntlich gegen Temperaturänderungen sehr empfindlich und zwar besonders gegen Abkühlung. Es sollen die Versuche während einer bestimmten Versuchsserie bei ungefähr der gleichen Temperatur ausgeführt werden. Die zulässige Temperaturschwankung soll 2°, höchstens 3° nicht übersteigen. Es muß dabei auch der Stand der Außentemperatur berücksichtigt werden. Versuche bei 17 und 19° oder bei 19 und 21° ergeben gewöhnlich keinen großen Unterschied. Versuche bei 16 und 14° oder 13° lassen sich dagegen nicht miteinander vergleichen. Unterhalb 16° liegt die sehr empfindliche Temperaturzone. Um bei längeren Versuchsperioden von größeren Schwankungen der Außentemperatur mehr oder weniger unabhängig zu sein, habe ich in einigen Fällen den Kasten mit der Ratte in eine Holzkiste gebracht, deren Wände mit schlechten Wärmeleitern (Holzwolle, Watte) ausgekleidet waren. Der kleine Raum konnte sehr leicht (mit warmem Wasser oder elektrisch) auf die Temperatur von 16 bis 17° gebracht werden. Diese Temperatur änderte sich während der Versuchsdauer nur ganz wenig, innerhalb von $^1/_2$ bis 1°. Diese Holzkammer wurde nur im Herbst bei der Ausführung der Versuche mit Isoamylamin (Tab. XIII) gebraucht, bei sämtlichen übrigen Versuchen bestand kein Bedürfnis, die Schutzvorrichtung anzuwenden.

Zu den einzelnen Versuchsserien sei noch folgendes bemerkt: Jede Stoffwechseluntersuchung ist an das Vorhandensein eines mehr oder weniger konstanten, dauerhaften Zustandes geknüpft. Beim Eiweißstoffwechsel ist es das Stickstoffgleichgewicht, beim Gaswechsel am besten der nüchterne Zustand. Vergleichende Zahlen lassen sich nur dann gewinnen, wenn die Ratten wirklich mehrere Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme untersucht werden. Da Ratten erst 12 bis 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit als nüchtern anzusehen sind, so wurde so verfahren, daß die Tiere gegen Abend gefüttert und darauf in einen andern Käfig, in dem gar keine Nahrung vorhanden war, gesetzt wurden. Auf diese Weise lag die Gewißheit vor, daß die Tiere wirklich nüchtern waren. Von Wichtigkeit ist auch die Ernährung der Tiere. Es ist nicht zweckmäßig, während der Versuchsdauer die qualitative Zusammensetzung der Nahrung zu ändern, sondern die einmal gewählte passende Nahrung soll in den einzelnen Versuchsperioden die gleiche bleiben. Fast durchwegs wurden die Ratten mit Milch und Brot gefüttert. Das ist die rationellste Ernährung dieser Tiere. Auch muß für die Reinhaltung der Käfige sowie des Versuchskastens Sorge getragen werden.

Jede Versuchsserie zerfällt in 3 Abschnitte: in eine Vor-, Haupt-

Digitized by Google

und Nachperiode. Von großer Wichtigkeit ist es, die Vorperiode nicht zu kurz zu wählen. Je länger sie dauert, desto genauer läßt sich der normale Nüchternumsatz der Tiere ermitteln. Nach meinen Erfahrungen genügt eine 6- bis 7tägige Normalperiode, die 2 bis 4 Angewöhnungstage nicht gerechnet. Der Vorperiode folgte dann die Einspritzung der proteinogenen Amine. Das Tyramin wird gut ertragen, das Phenyläthylamin aber ist nicht ohne lokale Nebenwirkungen. Die Injektionsstellen werden hart, nehmen dunkle Farbe an, manchmal wird die Hautstelle ganz degeneriert. Unmittelbar auf die Injektion größerer Mengen von Tyramin und Phenyläthylamin (z. B. je 30 bis 50 mg) tritt ein Zustand ein, der sich als sympathische Erregung zusammenfassen läßt. Die Tiere bekommen eine stark beschleunigte Atmung, die Augen werden vorgewölbt, seltener sieht man Speichelfluß. Die Tiere sind zuerst unruhig, indem sie besonders den Kopf nach oben und unten bewegen. Dieser Erregungszustand dauert ca. 1 Stunde, um von einem vollkommen normalen Verhalten der Tiere abgelöst zu werden. Die Tiere fressen dann, schlafen ein und unterscheiden sich in keiner Weise von normalen Ratten. Die proteinogenen Amine wurden gewöhnlich 5 bis 6 Tage eingespritzt. Man kann dabei nicht selten die Beobachtung machen, daß einzelne Tiere die späteren Injektionen viel besser ertragen als in den ersten Tagen. Die Injektion von Isoamylaminchlorhydrat (in Mengen von 0,02 g pro die) ruft keine sympathischen Erregungen hervor, reizt aber lokal.

Die Wirkung vieler den Stoffwechsel beeinflussender Mittel tritt langsam auf. So wird man z. B. nach Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten sehr oft die Erfahrung machen, daß die Stoffwechselerhöhung erst mehrere Tage nach der Eingabe der Thyreoideasubstanzen zum Vorschein kommt. Auch bei den proteinogenen Aminen läßt sich die Wirkung erst nach 4 bis 5 Tagen feststellen. Sie dauert dann aber einige Zeit an. Der eigentlichen Hauptperiode muß daher unbedingt eine Nachperiode folgen. Diese Nachperiode soll ebenfalls nicht zu kurz gewählt werden. Sie dauerte meistens ebensolang wie die Vor- oder Hauptperiode.

Es sei nochmals hervorgehoben, daß es sich bei sämtlichen nachfolgenden Versuchen um die parenterale Zufuhr der genannten proteinogenen Amine handelt. Die Versuche mit peroraler Darreichung der Amine sind noch nicht zahlreich genug, um in diese Mitteilung aufgenommen werden zu können. Sie werden fortgesetzt.

Wirkung von Tyramin und Phenyläthylamin auf den Gaswechsel der Ratte.

Versuch vom 4. bis 26. III.

Wie Tabelle I zeigt, variieren die einzelnen pro Kilogramm und Stunde umgerechneten CO_2- und O_2-Werte der Normalperiode nur unwesentlich voneinander. Das Tier wurde durch zahlreiche Vorversuche

Digitized by Google

Tabelle
Gaswechsel

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.
1	4. III.	kein	0,50	1,41	1,30	0,788
2	5.	„	0,63	2,18	1,96	0,807
3	6.	„	0,87	2,39	2,17	0,799
4	7.	„	0,38	1,25	1,09	0,833
5	10.	„	0,94	3,48	3,25	0,778
6	11.	„	1,34	3,78	3,46	0,793
7	12.	0,01 g p-Oxy- + 0,01 g Phenyläthylamin subc.	1,16	3,74	3,37	0,806
8	13.	0,01 g „ + 0,01 g „ „	1,42	4,11	3,84	0,777
9	14.	0,01 g „ + 0,01 g „ „	1,92	4,82	4,37	0,801
10	15.	0,01 g „ + 0,01 g „ „	1,11	3,54	3,18	0,808
11	17.	0,01 g „ + 0,01 g „ „	1,34	4,56	4,35	0,761
12	18.	kein	1,21	4,40	3,99	0,801
13	19.	„	1,05	3,77	3,42	0,801
14	20.	„	0,93	3,97	3,70	0,779
15	21.	„	1,90	4,51	4,20	0,780
16	22.	„	1,38	3,73	3,48	0,779
17	23.	„	0,90	2,53	2,31	0,794
18	24.	„	1,24	4,42	4,16	0,772
19	25.	„	0,90	4,48	4,21	0,773
20	26.	„	0,89	3,71	3,52	0,766

an die Versuchsbedingungen angewöhnt. Die mittlere Kohlensäureausscheidung pro Kilogramm und Stunde beträgt bei diesem Tier 3,50 g, der mittlerer Sauerstoffverbrauch 3,17 g. Am 12. III. begannen die subcutanen Injektionen vom Tyramin-HCl und Phenyläthylamin. Sie dauerten 5 Tage, wobei täglich je 10 mg von jedem Präparat eingespritzt wurden. Die einverleibten 50 mg Tyramin und 50 mg Phenyläthylamin genügten, um den Gaswechsel der Ratte sehr wesentlich zu beeinflussen. Bereits 3 Tage nach der Injektion haben die CO_2-Ausscheidung und der O-Verbrauch bedeutend zugenommen. Am 17. III. scheidet das Tier 4,10 g CO_2 pro Kilogramm und Stunde aus. Dieses bedeutet eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung von 17,2 % gegenüber dem Mittelwert der Normalperiode. Der O-Verbrauch an diesem Tage beträgt 3,91 g gegenüber 3,17 g als Mittelwert der Normalperiode. In Prozenten umgerechnet bedeutet das eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches von 23,30 %. In den nachfolgenden Tagen bleiben die CO_2- und O-Werte ebenfalls stark erhöht. Die Maxima fallen auf den 21. und 25. III. An diesen Tagen ist die CO_2-Ausscheidung um 23,70 und 23,80 %, der Sauerstoffverbrauch um 27,10 uad 28,70 % erhöht. Aber auch an den anderen

Digitized by Google

I.

der Ratte.

CO_2 pro Kilogramm und Stunde	O_2 pro Kilogramm und Stunde	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	%-Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	%-Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	Gewicht der Ratte	Dauer des Versuches	Temperatur des Raumes
g	g			%	%	g	Std.	°C
3,43	3,16			—	—	137,00	3	17—18
3,46	3,04			—	—	132,60	4¾	17
3,63	3,30	3,50	3,17	—	—	138,40	4¾	17
3,53	3,08			—	—	141,40	2½	17
3,38	3,15			—	—	147,20	7	17
3,60	3,30			—	—	149,70	7	18
3,76	3,39			—	—	152,90	6½	17—18
3,88	3,64			10,80	14,80	151,40	7	17
3,85	3,50	3,83	3,53	—	—	151,50	8¼	17
3,55	3,19			—	—	153,10	6½	16—17
4,10	3,91			17,20	23,30	148,20	7½	16—17
4,16	3,78			18,85	19,25	151,00	7	16—17
4,18	3,79			19,20	19,25	150,30	6	16—17
4,05	3,77			15,70	19,20	150,80	6½	16—17
4,33	4,03			23,70	27,10	148,60	7	16—17
4,15	3,87	4,22	3,92	18,60	22,10	149,70	6	16
4,32	3,95			23,50	24,60	146,30	4	15—17
4,24	3,99			21,40	25,90	148,90	7	17
4,34	4,08			23,80	28,70	147,30	7	15—17
4,25	4,03			21,40	27,10	145,40	6	16—17

Tagen ist der Gaswechsel um 20 bis 25% gestiegen. Berechnet man die mittlere CO_2-Ausscheidung und den mittleren O-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde während der Nachperiode und vergleicht man diese Zahlen mit den entsprechenden Werten der Normalperiode, so ergibt sich eine Erhöhung von 20,60% für CO_2 und von 23,66% für O.

Welche Zahlen dürfen als eine Erhöhung des Gaswechsels angesehen werden? Beim Eiweißstoffwechsel ist eine Steigerung der Stickstoffausscheidung im Harn um 100% und mehr keine Seltenheit. Beim Gaswechsel sind solche Zahlen nicht zu finden, da sich am gesamten Kraftwechsel das Eiweiß mit nur 15 bis 20%, die N-freien Stoffe dagegen mit 85 bis 80% beteiligen. Geringe Zunahmen des Gaswechsels können daher beträchtlich vermehrte Stoffzersetzungen bedeuten. Nach Fütterung mit Schilddrüse sah F. Voit[1]) eine Erhöhung der CO_2-Ausscheidung bis zu 20%. In Versuchen an Menschen fand man nach Schilddrüsenzufuhr eine Zunahme des Kraftwechsels von 15 bis 25%[2]).

[1]) F. Voit, Zeitschr. f. Biol. **35**, 116, 1897.

[2]) Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden 2, 323, 1906.

Digitized by Google

Schöndorff[1]) berechnet die Erhöhung der Gesamtoxydation während langer, sehr reichlicher Schilddrüsenzufuhr auf 35%, eine Zahl, der sich auch Magnus-Levy anschließt.

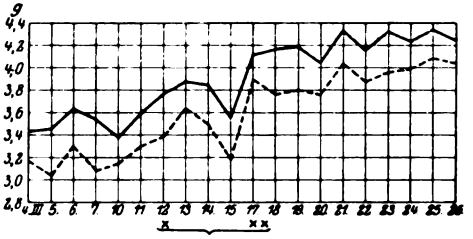


Fig. 1. Gaswechsel vor und nach der Injektion von Tyramin und Phenyläthylamin.
——— CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde,
------ O_2-Verbrauch „ „ „ „
× Beginn,
×× Schluß der Injektionen.

Hat man längere und gut miteinander übereinstimmende Normalversuche, so können Erhebungen des Gaswechsels von 15 bis 20% als sichere Ausdrücke erhöhter Stoffverbrennungen aufgefaßt werden.

Eine Übersicht der im vorliegenden Versuch erzielten Resultate gibt Fig. 1.

Die Beeinflussung des Stickstoffstoffwechsels der Ratte durch Tyramin und Phenyläthylamin.

Das Arbeiten mit kleinen Tieren wie die Ratte hat noch den Vorteil, daß man mit der Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels leicht auch eine Untersuchung des Stickstoffstoffwechsels verknüpfen kann. Auf diese Weise bekommt man einen Einblick in die wichtigsten Zweige des gesamten Stoffwechsels. Neben den Gaswechselversuchen wurden auch an mehreren Tagen Stickstoffstoffwechselversuche ausgeführt.

Die benötigte Apparatur (vgl. Fig. 2) habe ich wie folgt zusammengestellt: Die Ratte kam in ein gewöhnliches Blechsieb, dessen Maschen 1 mm eng waren. Das Sieb stand in einer großen Porzellanschale, die mit einer gesättigten Bor-Salicylsäurelösung versehen war. Der abfließende Harn konnte ziemlich leicht in dieser Lösung aufgefangen werden.

Schwieriger ist die quantitative Sammlung des während der Versuchszeit im Respirationskasten abgegebenen Harnes. Es wurde so verfahren: Das Tier saß im Kasten auf einer durchlöcherten Metallplatte, die eine Trennung von Harn und Kot erlaubte. Nach Abschluß des

[1]) Schöndorff, Arch. f. d. ges. Physiol. 67, 395, 1897.

Digitized by Google

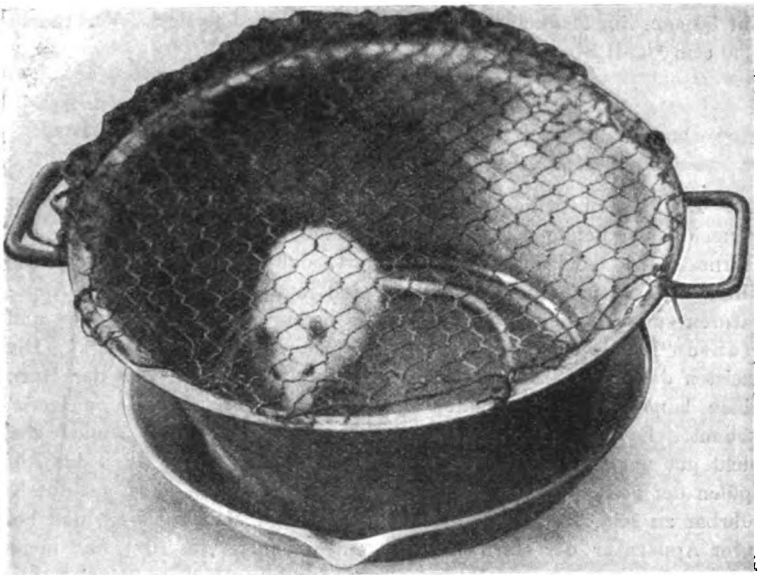


Fig. 2.

Versuches wurde zuerst mit der Pinzette der Kot entfernt. Darauf wurde die durchlöcherte Platte sowie der Boden des Kastens mit heißem Wasser gut abgespült. Der Kasten war im Inneren ganz glatt mit weißer Emaillefarbe gestrichen und konnte gut gewaschen werden. Das Drahtsieb wurde mit einer feuchten Zahnbürste abgerieben, mit Wasser abgespült. Auch die Porzellanschale wurde dann mi einer Gummifahne sorgfältig abgerieben. Das gesammelte Waschwasser wurde mit dem Harn vereinigt, mit einigen Tropfen Chloroform versetzt und im Meßkolben auf 50 ccm aufgefüllt.

Auf diese Weise konnten die Harnverluste auf ein Minimum reduziert werden. Die Sammlung des Harnes macht nicht größere Schwierigkeiten als die Sammlung von Flüssigkeiten oder Niederschlägen beim sonstigen quantitativen Arbeiten. Über die Brauchbarkeit der benutzten Methodik geben folgende Analysen Auskunft:

1. VIII. 1919. 5 ccm Harn wurden auf 50 ccm im Meßkolben verdünnt. 25 ccm davon verbrauchten nach Kjeldahl 9,70 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, entsprechend 13,59 mg N.

a) 5 ccm desselben Harnes wurden auf den Boden des bei den Rattenversuchen benutzten Blechsiebes geträufelt und in der Porzellanschale aufgefangen. Darauf wurde das Sieb sowie die Porzellanschale wie oben beschrieben gewaschen und der Harn auf 50 ccm im Meßkolben aufgefüllt. 25 ccm davon kamen zur Analyse. Verbraucht 9,55 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4 = 13,38 mg N.

b) 5 ccm desselben Harnes wie bei a) auf das Blechsieb gebracht,

Digitized by Google

auf 50 ccm im Meßkolben aufgefüllt, 25 ccm analysiert. Verbraucht 9,50 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, entsprechend 13,31 mg N.

N zugesetzt: 13,59 mg
N gefunden:
a) 13,38 mg
b) 13,31 mg.

Die N-Verluste liegen innerhalb der bei Stoffwechselversuchen unvermeidlichen Fehlergrenzen. Das beinahe quantitative Sammeln des Harnes wurde noch dadurch erleichtert, daß sich die Porzellanschale direkt unter dem Siebe befand. Es sind in der Literatur einige Apparaturen zum Sammeln von Rattenharn beschrieben. [Henriques und Hansen[1]), Th. B. Osborne und L. Mendel[2]), W. Völtz[3]).] Die meisten davon scheinen mir an dem Nachteil zu leiden, daß der Harn einen langen Weg durchlaufen muß, bevor er in das Sammelgefäß kommt. Es ist dabei unvermeidlich, daß der Harn stellenweise nicht gut abfließt, eintrocknet und dann zersetzt wird. Auch das Abspülen der großen Gefäße scheint mir zeitraubend und nicht gut durchführbar zu sein. So geben z. B. Osborne und Mendel[4]) an, daß bei ihrer Apparatur der Harn nur mit einem Fehler von 10% und mehr gesammelt werden kann. Harnverluste können noch beim Hineinsetzen der Ratte in den Respirationskasten oder beim Herausnehmen aus demselben entstehen. Es ist am besten, wenn die Ratte von selbst aus dem Kasten herauskommt, da bei Anwendung von Gewalt das Tier sofort Harn abgibt, der nicht immer gut zu sammeln ist. Ebenso gelingt es leicht, die Ratte in den Kasten zu locken, ohne Harnverluste zu bekommen.

Der Kot war immer fest, die quantitative Sammlung desselben bereitete keine Schwierigkeiten. Harn und Kot wurden nach Kjeldahl analysiert. Vom Kot wurde die ganze Tagesmenge, vom Harn nur $^2/_5$ (20 ccm des auf 50 ccm aufgefüllten Harnes) zur Analyse verwendet. Der Harn wurde täglich auf Eiweiß und Zucker untersucht. Albuminurie oder Glykosurie trat nach Eingabe der proteinogenen Amine nicht ein.

Eine weitere Fehlerquelle bei den Stickstoffanalysen könnte durch Beimengung von Futterresten zum Harn oder Kot entstehen. Um dieses zu vermeiden, wurde während der Fütterung des Tieres nicht die Porzellanschale, sondern eine Glasplatte heruntergebracht. Die Ratte verzehrte die Nahrung ziemlich rasch. Die durch das Sieb passierten Speisereste fielen auf die Glasplatte und konnten quantitativ gesammelt und dem Tiere wieder gereicht werden.

---

[1]) Henriques und Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 418.

[2]) Th. Osborne und L. Mendel, Zeitschr. f. biolog. Techn. u. Method. **2**, 214, 1912.

[3]) W. Völtz, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden **5**, 1044, Fig. 247.

[4]) Osborne und Mendel, l. c.

Digitized by Google

N-Stoffwechselversuch vom 4. bis 26. III.

Parallel mit dem oben beschriebenen Gaswechselversuch wurde auch der Stickstoffwechsel der Ratte untersucht. In den Versuchen von Henriques und Hansen[1]), Osborne und Mendel[2]) diente bereits die Ratte zu Eiweißstoffwechselversuchen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es bei einiger Mühe und Erfahrung gelingt, die Ratte ins Stickstoffgleichgewicht zu setzen. Beim Hund weisen vielleicht die N-Ausscheidungen durch Harn und Kot eine größere Konstanz auf. Die Heranziehung der Ratte zu Stickstoffstoffwechselversuchen hat aber unverkennbare Vorteile. Erstens, kann man mit der N-Untersuchung auch die Untersuchung des Gaswechsels verknüpfen, was beim Hund viel schwerer durchzuführen ist. Zweitens, ist die Ernährung der Ratte viel billiger und bequemer als die des Hundes. Auch die Analysen und die Abgrenzung des Kotes lassen sich an der Ratte leichter ausführen.

Für die Ernährung der Ratte mußte ein Futter gewählt werden, das gut haltbar, genau abwägbar ist und vom Tier längere Zeit hindurch genommen wird. Folgendes Futtermittel hat sich sehr gut bewährt. Es bestand aus 3 Eiern, 400 g gewöhnlichem Mehl, 125 ccm Milch, 50 g Zucker, 200 g Fett, 50 g grob gemahlenem Mehl aus Hanfsamen, 10 g Röhmanns Salzmischung. Der Teig wurde mit etwas Backpulver gemengt und gebacken. Die braune, ziemlich trockene Masse wurde in Stücke zerschlagen, 2 mal durch eine Fleischhackmaschine durchgelassen und das ziemlich feine, vollkommen homogene Pulver bei 30 bis 40° getrocknet. Darauf wurde das Pulver an einem trockenen Ort unter gutem Verschluß aufbewahrt. Die Nahrung ist lange Zeit haltbar, schimmelt nicht und enthält alle für die normale Ernährung nötigen Bestandteile. Die ungeschälten Hanfsamen dienten dazu, den Rohfasergehalt des Futters zu erhöhen, um die Kotentleerung anzuregen. Mit diesem Futter wurde versucht, die Ratte ins N-Gleichgewicht zu bringen. 5, 6 und 7 g davon pro Tag erwiesen sich für die Aufrechterhaltung des Körpergewichts als ungenügend. 10 g dagegen genügten vollkommen, die N-Bilanz blieb sogar bei dieser Menge deutlich positiv. Die tägliche Futtermenge wurde in gewöhnlichen Reagensgläsern unter Korkverschluß mit Paraffindichtung aufbewahrt. Sie enthielt 170 mg N.

Die Ratte diente vom 10. bis 22. II. zu einem anderen N-Stoffwechselversuch. Am 9. III. beginnt der neue Versuch. Inzwischen erhielt die Ratte täglich die gleiche Nahrung. Einzelne Analysen an verschiedenen Tagen dieser Zwischenperiode ergaben immer eine positive Bilanz von 30 bis 35 mg N. Vom 9. III. an werden die Analysen täglich ausgeführt. Da die N-Bilanz auf gleicher Höhe blieb, so wurde die Vorperiode abgekürzt. Vom 12. bis 17. III. wurden Tyramin und Phenyl-

[1]) Henriques und Hansen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 417, 1904 bis 1905; **54**, 169, 1908; **60**, 105, 1909.

[2]) Osborne und Mendel, Carnegie Institution of Washington, Publication 156, S. 16ff., 1911.

Digitized by Google

Tabelle II.

N-Stoffwechsel der Ratte.

9. bis 26. III. 1919. Tägliche Nahrung: 10 g Rattenkuchen, enthaltend 170 mg. N.

Datum 1919	Präparat	Körpergewicht g	N im Harn mg	N im Kot mg	N total ausgeschieden mg	N eingenommen mg	N-Bilanz mg	N-Bilanz während der einzelnen Perioden mg
9. III.	kein	146,80	72,50	60,20	132,70	170	+ 37,30	
10.	„	147,20	76,36	56,84	133,20	170	+ 36,80	+ 35,30
11.	„	149,70	81,20	57,00	139,20	170	+ 31,80	
12.	10 mg p-Oxy- + 10 mg Phenyläthylamin subc.	152,90	63,00	88,20	151,20	170	+ 18,80	
13.	10 mg „ + 10 mg „ „	151,40	58,84	90,00	148,84	153	+ 4,16	
14.	10 mg „ + 10 mg „ „	151,50	75,30	63,00	138,30	170	+ 31,70	
15.	10 mg „ + 10 mg „ „	153,10	78,90	69,86	148,45	170	+ 21,55	
16.	kein	148,20	60,10[1])	63,00[1])	123,10	170	+ 46,90	
17.	10 mg p-Oxy- + 10 mg Phenyläthylamin subc.	151,00	60,10[1])	63,00[1])	123,10	133	+ 9,90	
18.	kein	150,30	74,64	55,41	130,05	170	+ 39,95	+ 18,38
19.	„	150,80	86,10	55,41	141,51	170	+ 28,49	
20.	„	148,60	92,75	51,00	164,15	170	+ 5,85	
22.	„	149,70	84,55	61,74	146,29	170	+ 23,71	
23.	„	146,30	105,00	40,00	161,00	170	+ 9,00	
24.	„	148,90	99,05	71,40	170,45	170	− 0,45	
25.	„	147,30	93,45	68,60	162,05	170	+ 7,95	
26.	„	145,40	100,45	60,20	160,65	170	+ 9,35	

[1]) Gemeinsame Analyse.

Digitized by Google

äthylamin eingespritzt, die Nachperiode dauerte vom 18. bis 26. III. Der Versuch ist nicht ganz befriedigend, da er einzelne Mängel aufweist. Die N-Zahlen an den einzelnen Tagen zeigen größere Schwankungen auf. Es scheint mir der Hauptgrund darin zu liegen, daß die Nahrung zuviel N enthielt und somit die N-Bilanz zu stark positiv ist. Mit einer N-ärmeren Nahrung würden sich wahrscheinlich bessere Resultate erzielen lassen. In bezug auf den Einfluß der proteinogenen Amine auf den N-Stoffwechsel verweise ich auf die erste Mitteilung. Aber auch in diesem Versuch ist eine Wirkung des Tyramins und Phenyläthylamins auf den N-Stoffwechsel nicht zu verkennen.

Eine Betrachtung der Tabelle II ergibt im allgemeinen eine Verschlechterung der N-Bilanz nach Einspritzung der proteinogenen Amine. Dies folgt aus dem Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Versuchsabschnitte miteinander. Die Normalperiode schließt mit einer mittleren positiven N-Bilanz von 35,30 mg N, die Periode nach Eingabe der proteinogenen Amine mit einer Plusbilanz von nur 18,38 mg N ab. Der N-Ansatz hat sich um die Hälfte verschlechtert. Die Schwankungen der N Ausscheidung rühren hauptsächlich von der ungleichmäßigen Kotentleerung an den einzelnen Tagen her. Es würde sich daher vielleicht empfehlen, den Kot von 2, höchstens von 3 Tagen zusammen zu analysieren und die Zahl durch 2 oder 3 zu dividieren.

Charakteristisch ist, daß bei der Ratte ebenso wie in den früheren Versuchen am Hund die Wirkung der Amine erst nach längerer Zeit besonders deutlich wird. Am 10. und den nachfolgenden Tagen nach den Injektionen wird die N-Bilanz ganz besonders herabgesetzt und erreicht sogar einmal einen negativen Wert. Parallel damit beginnt auch das Körpergewicht, das früher ziemlich konstant bleibt, abzunehmen. Auch der Gaswechsel bleibt fortwährend bedeutend höher als in der Normalperiode. Es ist also der gesamte Stoffumsatz des Tieres erhöht.

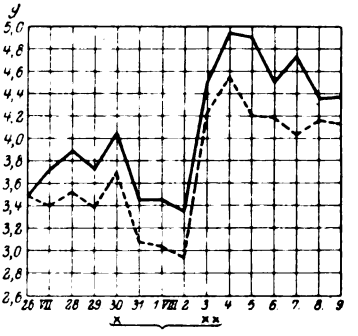


Fig. 3.

——— CO_2-Ausscheidung pro Kilo und Stunde.
- - - - - - O_2-Aufnahme „ „ „ „
× Beginn der Injektionen von Tyramin und Phenyläthylamin.
×× Schluß „ „ „ „ „ „

Digitized by Google

Tabelle

Junges Weibchen

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.
21	26. VII.	kein	1,88	0,80	0,80	0,726
22	27.	„	1,15	1,52	1,42	0,799
23	28.	„	1,27	1,66	1,50	0,799
24	29.	„	1,18	1,53	1,39	0,799
25	30.	je 10 mg p-Oxy- + Phenyläthylamin subc.	1,15	1,63	1,49	0,794
26	31.	je 10 mg „ + „ „	1,54	1,42	1,27	0,799
27	1. VIII.	je 10 mg „ + „ „	1,43	1,81	1,60	0,822
28	2.	je 10 mg „ + „ „	1,06	1,34	1,17	0,832
29	3.	je 10 mg „ + „ „	1,19	2,28	2,14	0,777
30	4.	kein	1,05	1,96	1,80	0,791
31	5.	„	0,80	2,21	1,89	0,849
32	6.	„	1,19	2,29	2,14	0,777
33	7.	„	0,86	2,17	1,85	0,850
34	8.	„	0,71	1,92	1,83	0,762
35	9.	„	0,72	1,95	1,84	0,770

N-Analysen des Rattenfutters.

1. 2,3412 g Substanz verbrauchten 28,80 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, N = 1,72%;
2. 2,5496 g Substanz verbrauchten 32,30 ccm $^n/_{10}$-H_2SO_4, N = 1,68%;

N im Mittel = 1,70%.

Versuch vom 26. VII. bis 9. VIII.

Als Versuchstier diente eine wachsende junge Ratte. Das Tier wurde durch sehr zahlreiche blinde Versuche an die Versuchsbedingungen gewöhnt. Die subcutanen Injektionen dauerten 5 Tage, täglich wurden 10 mg Tyramin und 10 mg Phenyläthylamin eingespritzt. Als erste Folge der Injektionen trat vorübergehend eine Senkung des Gaswechsels, darauf aber eine starke Erhöhung desselben ein. Diese Verhältnisse trifft man sehr häufig an. Eine starke Zunahme des Gaswechsels läßt sich am 5. Tage nach Beginn der Injektionen feststellen, die CO_2-Ausscheidung hat um 21,62%, der O_2-Verbrauch um 22,10% zugenommen. In den nächstfolgenden Tagen ist noch eine weitere Erhöhung des Gaswechsels eingetreten. An manchen Tagen findet man auch eine geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten. So ist z. B. am 2., 5. und 7. VIII. der R. Q. sicher zu hoch (0,83 bis 0,85),

Digitized by Google

III.

Nahrung: Brot + kondensierte Milch.

CO_2 pro Kilogramm und Stunde	O_2 pro Kilogramm und Stunde	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	%-Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	%-Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	Gewicht der Ratte	Dauer des Versuches	Temperatur des Raumes	Die letzte Nahrungsaufnahme hat stattgefunden
g	g			%	%	g	Std.	°C	vor Std.
3,49	3,49			—	—	65,60	$3^1/_2$	18	16—19
3,71	3,40			—	—	68,50	6	18—19	15—21
3,88	3,51	3,70	3,44	—	—	68,40	$6^1/_4$	18—19	$15—21^1/_4$
3,72	3,38			—	—	68,50	6	18—19	15—21
4,04	3,70			—	—	67,20	6	18—19	15—21
3,44	3,07			—	—	68,80	6	19	15—21
3,44	3,03			—	—	70,40	$7^1/_2$	19—20	$15—21^1/_2$
3,34	2,92			—	—	66,90	6	18—20	15—21
4,50	4,20			21,60	22,10	72,60	7	19—20	14—21
4,94	4,54	4,23	3,83	34,30	32,00	72,20	$5^1/_2$	20	$16—21^1/_2$
4,91	4,20			34,20	22,10	75,00	6	18,5—20	13—19
4,50	4,19			21,60	22,10	72,70	7	20	14—21
4,71	4,02			27,30	16,90	76,70	6	19—20,5	$13^1/_2—19^1/_2$
4,36	4,15			17,80	20,60	73,40	6	20	14—20
4,37	4,13			17,80	20,50	73,50	6	20,5	14—20

besonders wenn man berücksichtigt, daß das Tier 15 bis 21 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme untersucht wurde. Bei anderen Tieren ist die Erhöhung des R. Q. nach Injektion von proteinogenen Aminen noch viel deutlicher (vgl. darüber Tabellen VI und VII).

Versuche vom 24. IX. bis 21. XI. 1918.

In dieser Serie wurde einerseits die Stoffwechselwirkung des Tyramins und des Phenyläthylamins getrennt, andererseits der Effekt der gleichzeitigen Injektion beider Substanzen untersucht. Nach einer 6tägigen Normalperiode bekam das Tier zuerst 0,01 bis 0,02 g Tyramin-HCl subcutan pro die. Eine Durchsicht der Zahlen der Tabelle IV ergibt, daß Tyramin den normalen Gaswechsel der Ratte erhöht hat.

7 Tage nach der letzten Injektion von Tyramin wurde mit den Einspritzungen von Phenyläthylamin begonnen. Das Phenyläthylamin vermochte den Gaswechsel nicht weiter zu verändern: die Mittelwerte der Kohlensäureausscheidung und des O-Verbrauches unterscheiden sich nicht von denjenigen der Normalperiode.

Nach einer 10tägigen Pause wurde dem Tiere Tyramin und Phenyläthylamin gleichzeitig injiziert. Die Zunahme des Gaswechsels beträgt zuerst 15 bis 20%, steigt dann allmählich weiter an und beträgt am letzten Versuchstage 37,60% für CO_2 und 23,0% für O_2. Die Mittelwerte dieses Versuchsabschnittes sind nicht nur gegenüber der Normalperiode erhöht, sondern erfuhren noch eine weitere Steigerung

Digitized by Google

Tabelle

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.	CO_2 pro Kilogramm und Stunde g	O_2 pro Kilogramm und Stunde g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2 Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden
36	24. IX.	kein	0,41	1,33	1,25	0,773	2,69	2,52		
37	25.	„	0,40	1,09	1,03	0,769	2,34	2,21		
38	36.	„	0,43	1,15	1,08	0,773	2,49	2,34	2,55	2,39
39	27.	„	0,41	1,04	0,99	0,763	2,34	2,23		
40	28.	„	0,40	1,24	1,14	0,790	2,75	2,53		
41	1. X.	„	0,38	1,16	1,10	0,766	2,67	2,53		
42	2.	0,02 g Tyramin-HCl sub.	0,42	1,04	1,00	0,755	2,48	2,38		
43	3.	kein	0,48	1,12	1,02	0,798	2,68	2,44		
44	4.	0,01 g Tyramin-HCl sub.	0,30	1,16	1,09	0,773	2,72	2,56		
45	8.	0,01 g „ „	0,38	1,27	1,22	0,756	3,02	2,90		
46	9.	0,01 g „ „	0,38	1,27	1,23	0,744	3,18	3,11		
47	10.	0,01 g „ „	0,39	1,21	1,14	0,771	3,00	2,81	2,84	2,68
48	14.	kein	0,36	1,28	1,25	0,744	3,05	2,98		
49	15.	0,01 g Tyramin-HCl sub.	0,40	1,10	1,07	0,747	2,60	2,53		
50	16.	kein	0,35	1,00	0,96	0,757	2,47	2,37		
51	17.	„	0,40	1,13	1,08	0,760	2,81	2,69		
52	18.	„	0,41	1,33	1,16	0,833	3,08	2,68		
53	21.	„	0,32	1,33	1,21	0,798	2,88	2,62		
54	22.	0,01 g Phenyläthylamin sub.	—	—	—	—	—	—		
55	24.	0,01 g „ „	0,40	1,28	1,15	0,808	2,70	2,43		
56	25.	0,01 g „ „	0,39	1,44	1,30	0,805	2,89	2,61	2,82	2,68
57	28.	0,01 g „ „	0,28	1,21	1,20	0,732	2,52	2,50		
58	31.	kein	0,59	1,39	1,35	0,748	3,09	3,00		
59	1. XI.	„	0,35	1,36	1,30	0,760	3,00	2,87		
60	9.	0,01 g Phenyl- + 0,01 g p-Oxyphenyläthylamin per os	—	—	—	—	—	—		
61	10.	0,02 g Phenyl- + 0,02 g p-Oxyphenyläthylamin per os	—	—	—	—	—	—		
62	11.	kein	0,24	1,17	1,12	0,759	3,00	2,87		
63	12.	0,01 g Phenyl- + 0,01 g p-Oxyphenyläthylamin sub.	—	—	—	—	—	—		
64	13.	0,01 g Phenyl- + 0,01 g p Oxyphenyläthylamin sub.	0,37	1,44	1,31	0,798	3,02	2,75	3,04	2,84
65	14.	0,02 g Phenyl- + 0,02 g p-Oxyphenyläthylamin per os	0,38	1,38	1,30	0,771	2,93	2,76		
66	15.	kein	0,42	1,24	1,17	0,770	2,70	2,55		
67	16.	0,02 g Phenyl- + 0,02 g p-Oxyphenyläthylamin per os	—	—	—	—	—	—		
68	18.	kein	0,45	1,41	1,41	0,726	3,07	3,07		
69	19.	„	0,35	1,39	1,33	0,759	3,05	2,92		
70	20.	„	0,39	1,46	1,36	0,780	3,10	2,89		
71	21.	„	0,47	1,66	1,42	0,850	3,45	2,94		

Digitized by Google

IV.

%-Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	%-Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	Gewicht der Ratte	Dauer des Versuches	Temperatur des Raumes	Die letzte Nahrungsaufnahme hat stattgefunden	Bemerkungen
%	%	g	Std.	°C	vor Std.	
—	—	165	3	19,0	20	
—	—	155	3	19,5	20	
—	—	154	3	19,0	20	
—	—	148	3	19,0	20	
—	—	150	3	18,0	20	
—	—	145	3	18,0	20	
—	—	140	3	17,0	20	Tyramininjektion 4 Std. vor Beginn des Versuches.
—	—	139	3	17,0	20	
—	—	142	3	17,5	20	„ 20 „ „ „ „ „
18,40	21,30	140	3	16,5	20	„ 20 „ „ „ „ „
24,70	30,10	132	3	16,5	20	„ 5 „ „ „ „ „
17,70	17,50	135	3	15,5	20	„ 20 „ „ „ „ „
19,60	24,70	140	3	15,5	20	
—	—	141	3	17,5	20	„ 20 „ „ „ „ „
—	—	135	3	18,0	20	
—	—	134	3	17,0	20	
—	—	139	3¼	17,5	20	
—	—	154	3	18,5	20	
—	—	—	—	—	—	
—	—	158	3	19,5	20	
—	—	166	3	19,5	20	Phenyläthylamininjektion 5 Std. vor Beginn des Versuches.
—	—	160	3	19,5	20	„ 24 „ „ „ „ „
—	—	150	3	19,0	20	
—	—	151	3	19,0	20	
—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	
17,70	20,00	156	2½	18,0	20	
—	—	—	—	—	—	
18,40	15,10	159	3	18,0	20	
15,90	15,10	157	3	1,80	20	
—	—	153	3	18,0	20	
—	—	—	—	—	—	
20,40	28,40	153	3	17,5	20	
19,60	22,10	152	3	17–17,5	20	
23,00	20,90	157	3	17,5	20	
37,60	23,00	161	3	17,5	20	

Digitized by Google

Tabelle V.

Ratte (männlich).

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.	CO_2 pro Kilogramm und Stunde g	O_2 pro Kilogramm und Stunde g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	Gewicht der Ratte g	Dauer des Versuches Std.	Temperatur des Raumes °C	Bemerkungen
72	22. I.	kein	0,52	2,71	2,63	0,748	2,61	2,54			217,00	5	17—18	
73	23.	„	0,44	2,55	2,44	0,759	2,36	2,26			216,00	5	17—18	
74	28.	„	0,54	3,78	3,64	0,754	2,18	2,15			216,60	8	17—18	
75	29.	„	0,43	3,31	3,12	0,770	2,34	2,20			217,60	$6^1/_2$	17—18	
76	31.	„	0,74	4,96	4,54	0,793	2,49	2,28			221,00	9	19—20	Vom 4. bis 7. II. 12 g Rattenkuchen, in den nachfolgenden Tagen 10 g Kuchen täglich.
77	3. II.	„	0,68	4,74	4,43	0,777	2,67	2,50	2,49	2,36	221,70	8	17—18	
78	4.	„	0,60	4,36	4,14	0,765	2,63	2,50			220,80	$7^1/_2$	17—18	
79	6.	„	0,42	2,71	2,48	0,790	2,69	2,36			223,65	$4^1/_2$	17—18	
80	10.	„	0,71	4,54	4,41	0,748	2,63	2,56			215,44	8	16—18	
81	11.	„	0,51	3,76	3,58	0,763	2,19	2,08			215,10	8	18	
82	12.	„	0,71	3,59	3,46	0,753	2,64	2,55			213,65	$6^1/_2$	17—19	
83	14.	1 ccm Fraktion III	0,69	4,10	3,94	0,756	2,51	2,41			217,60	$7^1/_2$	17—19	
84	15.	2 „ „ „	0,48	2,78	2,62	0,771	2,56	2,41			217,05	5	17—19	
85	17.	2 „ „ „	0,73	4,55	4,24	0,779	2,56	2,38			216,04	$8^1/_2$	16—17	
86	18.	2 „ „ „	0,58	3,91	3,76	0,755	2,56	2,47	2,49	2,36	217,80	7	16—17	
87	19.	2 „ „ „	0,59	3,41	3,31	0,750	2,41	2,34			217,60	$6^1/_2$	17—18	
88	20.	2 „ „ „	0,65	4,21	4,00	0,764	2,40	2,28			219,00	8	18	
89	21.	2 „ „ „	0,80	4,26	4,06	0,762	2,42	2,31			219,50	8	18	
90	24.	kein	0,68	4,58	4,28	0,777	2,47	2,30			218,50	$8^1/_2$	17	

Digitized by Google

gegenüber der Tyraminperiode. Durch die kombinierte Behandlung mit beiden Präparaten tritt also eine Erhöhung der Wirkung ein[1]).

Versuch vom 22. I. bis 24. II.

In dieser Serie kamen keine proteinogenen Amine zur Anwendung. Dieser Versuch ist aber als Kontrolle wertvoll. Es mußte geprüft werden, ob nicht vielleicht die fortwährenden Injektionen irgendeinen Einfluß auf den Verlauf der Stoffwechselprozesse haben könnten. Diese Annahme erschien von vornherein sehr unwahrscheinlich, der Einwand könnte aber doch gemacht werden. Es soll daher ein Gaswechselversuch angeführt werden, in dem der normale Nüchternumsatz der Ratte sehr genau während 11 Tagen festgestellt wurde und in dem darauf eine unwirksame Fraktion eines eiweißfreien Schilddrüsenauszuges während 7 Tagen injiziert wurde. Das Extrakt stellte hauptsächlich eine Kochsalzlösung dar, die nur äußerst geringe Mengen von Aminosäuren enthielt. Die wirksamen Schilddrüsenstoffe waren entfernt. Es wurden insgesamt 13 ccm dieser Flüssigkeit injiziert. Der Gaswechsel blieb vollkommen unbeeinflußt. Nimmt man die Mittelwerte der CO_2-Ausscheidung und des O-Verbrauches während der Vorperiode und während der Injektionen, so erweisen sich die Zahlen vollkommen übereinstimmend: 2,49 g für CO_2 und 2,36 g für O. Auch die einzelnen Zahlen zeigen in keinem Fall eine Erhöhung gegenüber den Werten der Normalperiode. Der R. Q. ist ebenfalls während der ganzen Versuchsdauer ganz konstant. Dieser Versuch liefert neben den Versuchen mit Isoamylamin (vgl. Tabellen XII und XIII) einen Beweis, wie regelmäßig normalerweise der Gaswechsel der Ratte ist und mit welcher Sicherheit er für die Prüfung verschiedener Einflüsse benutzt werden kann.

Wirkung des Tyramins und Phenyläthylamins auf den Kohlenhydratstoffwechel.

Aus den hier und in der I. Mitteilung beschriebenen Versuchen geht hervor, daß die proteinogenen Amine — Tyramin und Phenyläthylamin — eine quantitative Veränderung des Stoffumsatzes im Organismus bewirken, und zwar im Sinne einer Erhöhung sowohl der Eiweißzersetzung als auch der Verbrennung der N-freien Substanzen. Zugleich wird der Stoffwechsel auch qualitativ beeinflußt, indem Kohlenhydrate in erhöhtem Maße verbrannt werden. Tyramin und Phenyläthylamin gehören zur Reihe der sogenannten sympathomimetischen Substanzen. Sie stehen dem Adrenalin, dem Hauptvertreter dieser Gruppe, nicht nur chemisch, sondern auch physiologisch sehr nahe. Ein sympathisch erregendes Mittel vom Typus des Adrenalins bewirkt eine Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlages, eine Pupillenerweite-

[1]) Vgl. I. Mitteilung, l. c. S. 132; J. Abelin, Zeitschr. f. Biol. 69.

Digitized by Google

rung, Gefäßcontraction und vermehrte Absonderung des sogenannten sympathischen Speichels. Diese wichtigsten Symptome findet man auch nach Eingabe von Tyramin und Phenyläthylamin (Barger und Walpole[1]), Dale und Dixon[2]).

Zu den weiteren charakteristischen Merkmalen der Adrenalinwirkung gehört auch die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels, und zwar hauptsächlich die Ausschüttung des Glykogens aus der Leber. Wie ich gemeinsam mit Jaffé nachweisen konnte[3]), führt auch die Injektion von Tyramin und Phenyläthylamin zu einem meistens vollständigen Verschwinden des Glykogens aus der Leber. Trotz dieser Übereinstimmung bestehen doch gewisse Unterschiede zwischen beiden Substanzen in ihrer Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Adrenalin bedingt eine Glykosurie, dagegen habe ich bis jetzt weder beim Hund noch bei der Ratte eine Glykosurie nach Tyramineingabe feststellen können. Die freigemachten Kohlenhydrate verbrennen und verdrängen allmählich die anderen Stoffgruppen, hauptsächlich das Fett. Die Folge davon ist in solchen Fällen eine Erhöhung des R. Q. im Nüchternzustande. Wie nachfolgende Versuche zeigen, findet man nicht selten nach Tyramin- und Phenyläthylamininjektionen einen R. Q. von 1,0 oder nahe davon, also eine ausschließliche oder vorwiegende Verbrennung von Kohlenhydraten. In welchem Maße die Zuckerverbrennung im nüchternen Zustande nach Tyramin erhöht wird, scheint von individuellen Momenten und vielleicht auch von den Glykogenvorräten der Tiere abzuhängen: sie ist bei manchen Tieren sehr stark (vgl. Versuche 97. 98, 109 bis 113), bei anderen dagegen schwächer ausgesprochen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei manchen Tieren mit geringem Glykogenvorrat der Zucker in den ersten Stunden nach der Injektion verbraucht wird, bei den anderen Tieren die Zuckerverbrennung längere Zeit anhält. Da die Ratten im nüchternen Zustande (12—15 Stunden nach Nahrungsaufnahme) untersucht wurden, so ist die geringe Erhöhung des R. Q. bei der zuerst erwähnten Reihe von Tieren verständlich.

Versuch vom 28. VIII. bis 20. IX.

Die Normalperiode besteht aus 6 Versuchen, die sich auf eine Zeitdauer von 2 Wochen erstrecken. Der Normalperiode ging eine Angewöhnung des Tieres an die Versuchsbedingungen voran. Die mittlere CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde beträgt während der Normalperiode 2,35 g, der mittlere Sauerstoffverbrauch 2,30 g, der mittlere R. Q. 0,745. Bereits auf die erste subcutane Injektion von 0,01 g Phenyläthylamin und 0,01 g p-Oxyphenyläthylamin tritt eine rapide Zunahme des R. Q. auf. Er beträgt am 13. IX. 0,905, am 16. IX. 0,980.

[1]) Barger und Walpole, Journ. of Physiol. **38**, 343, 1909.
[2]) Dale und Dixon, Journ. of Physiol. **39**, 25, 1909.
[3]) Vgl. Mitteilung III, diese Zeitschr. **102**, 39.

Digitized by Google

An den Injektionstagen 18. und 19. IX. bleibt der R. Q. wieder normal, steigt aber am 20. IX. wieder auf 0,996 an.

Unter Zugrundelegung der von Zuntz[1]) angeführten Werte würden sich auf Grund des R. Q. folgende Zahlen für den Glykogen- und Fettverbrauch an den einzelnen Versuchsabschnitten ergeben. Die Zahlen sind auf 1 l Sauerstoff berechnet.

Datum 1918		R. Q.	Pro 1 l O_2 Glykogenverbrauch g	Pro 1 l O_2 Fettverbrauch g
	Mittlerer R. Q. der Normalperiode	0,745	0,1543	0,4384
	Mittlerer R. Q. der Versuchsperiode . . .	0,861	0,5756	0,2630
13. IX.	0,01 g Tyramin + 0,01 g Phenyläthylamin subc.	0,905	0,7861	0,1753
16. „	0,01 g „ + 0,01 g „ „	0,980	1,2071	0,000[2])
20. „	0,01 g „ + 0,01 g „ „	0,996	1,2071	0,000

Bei einem R. Q. von 0,90 am 13. IX. gelangt pro 1 l Sauerstoff also 5 mal mehr, bei einem R. Q. von rund 1,0 am 20. IX. 8 mal mehr Glykogen zur Verbrennung als beim mittleren R. Q. der Normalperiode. Berücksichtigt man den gesamten Sauerstoffverbrauch während 24 Stunden, so ergeben sich ganz erhebliche Glykogenmengen, die nun zersetzt werden.

In Tabelle VI sind in der vorletzten Kolonne die im Laufe der einzelnen Versuche aufgetretenen Verluste an Körpersubstanz zusammengestellt. Man sieht, daß nach Injektion der proteinogenen Amine parallel mit der Erhöhung des R. Q. die Abnahmen an Körpergewicht größer werden. Ebenso hat auch die Kohlensäureausscheidung zugenommen: es ist somit nicht nur eine Erhöhung des R. Q., sondern auch eine erhöhte CO_2-Produktion eingetreten. Diese Steigerung der Kohlensäureausscheidung beträgt am 16. IX. 30,5%, am 19. IX. 43,90%, in den Zwischentagen schwankt sie zwischen 18 und 24%. Der O_2-Verbrauch ist ebenfalls gestiegen, am 19. IX. z. B. um 33%. Die O_2-Werte an den anderen Versuchstagen lassen sich nicht gut miteinander vergleichen, da die R. Q. vom Mittelwert und der Normalperiode zu weit voneinander abweichen: ein erhöhter R. Q. ist mit einer Verminderung der Sauerstoffaufnahme verknüpft.

Es sei noch ganz kurz der Kraftwechsel des Tieres erwähnt. Der mittlere R. Q. der Normalperiode ist 0,745. N. Zuntz[3]) hat berechnet, daß bei einem R. Q. von 0,75 die Wärmeproduktion pro 1 l Sauerstoff 4,829 Cal beträgt. Beim mittleren R. Q. der Versuchsperiode von 0,861 bedeutet 1 l verbrauchten Sauerstoffes eine Wärme-

[1]) N. Zuntz, Stoff- und Kraftwechsel, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 1918, S. 645.

[2]) Die Zahlen sind abgerundet.

[3]) N. Zuntz, l. c.

Digitized by Google

Tabelle
Ra

Nummer des Versuches	Datum 1918	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.
91	28. VIII.	kein	0,30	1,00	1,00	0,726
92	29.	"	0,27	0,96	0,92	0,758
93	31.	"	0,27	1,18	1,19	0,720
94	3. IX.	"	0,20	0,95	0,94	0,734
95	10.	"	0,40	1,20	1,10	0,792
96	12.	"	0,32	1,23	1,21	0,738
97	13.	0,01 g Phenyl- + 0,01 g p-Oxyphenyläthylamin subc.	0,60	1,19	0,96	0,905
98	16.	0,01 g " + 0,01 g " "	0,31	1,08	0,80	0,980
99	17.	kein	0,49	1,35	1,31	0,748
100	18.	0,01 g p-Oxy- + 0,01 g Phenyläthylamin subc.	0,36	1,47	1,36	0,785
101	19.	0,01 g " + 0,01 g " "	0,44	1,53	1,48	0,751
102	20.	kein	0,43	1,33	0,97	0,996

produktion von 4,93 Cal. Der Kraftumsatz ist also unter dem Einfluß des Tyramins und Phenyläthylamins erhöht worden.

Der Einfluß des Tyramins und Phenyläthylamins auf das Verhalten des R. Q. im nüchternen Zustande ist aus Fig. 4 ersichtlich.

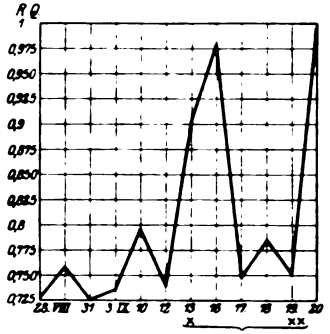


Fig. 4. Der R. Q. im Nüchternzustand vor und nach Injektion von Tyramin und Phenyläthylamin.
× bei Beginn, ×× bei Schluß der Injektionen.

Versuch vom 25. VII. bis 9. VIII.

Dieser Versuch wurde an einer 50 Tage alten Ratte ausgeführt. Bei diesem Tier ist die Erhöhung des R. Q. nach Eingabe der proteino-

Digitized by Google

VI.

te.

CO_2 pro Kilogramm und Stunde g	O_2 pro Kilogramm und Stunde g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	%-Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode %	%-Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode %	Gewicht der Ratte g	Dauer des Versuches Std.	Verluste an Körpersubstanz während der einzelnen Versuchstage g	Mittlerer R. Q. während der einzelnen Versuchsperioden	Bemerkungen
2,15	2,15			—	—	155	3	0,30		
2,14	2,05			—	—	149	3	0,31		
2,62	2,64	2,35	2,30	—	—	150	3	0,26	0,745	
2,11	2,09			—	—	150	3	0,21		
2,45	2,25			—	—	163	3	0,50		
2,64	2,60			—	—	155	3	0,34		
2,52	2,04			—	—	157	3	0,83		
3,18	2,35			30,50	—	170	3	0,59		
2,78	2,69	2,89	2,48	18,30	16,90	162	3	0,53	0,861	
2,93	2,73			24,70	18,70	167	3	0,47		
3,17	3,06			43,90	33,00	161	3	0,49		
2,77	2,02			17,90	—	160	3	0,79		Injektion 5 Std. vor Beginn des Versuches.

genen Amine noch deutlicher ausgesprochen, indem nach den ersten Injektionen von Tyramin und Phenyläthylamin der R. Q. fortwährend anwächst, um am 4. Hauptversuchstag den Maximalwert von 1,00 zu erreichen. An den nächsten 2 Tagen sinkt er auf 0,9 ab, ist aber am 5. IX. wieder gleich 1,04. Die Wirkung der proteinogenen Amine auf den R. Q. betrifft also nicht nur die Hauptperiode, sondern auch die nächste Zeit nach Aussetzen des Präparates. Der mittlere R. Q. der Normalperiode beträgt 0,785, der Hauptperiode 0,877, der Nachperiode 0,880.

Auch in diesem Versuch traten nach Eingabe der proteinogenen Amine erhöhte Verluste an Körpersubstanz auf. Die Wasserausscheidung durch die Lunge (und evtl. durch die Haut) hat ebenfalls zugenommen. Es konnte auch festgestellt werden, daß das Tier in den letzten Tagen der Hauptperiode (2. und 3. VIII.) sehr viel Harn gibt. Die gleiche Erscheinung zeigt auch der Hund[1]), da die proteinogenen Amine neben einer Erhöhung des Stoffwechsels auch eine verstärkte Diurese bedingen.

Was nun die quantitativen Stoffwechselverhältnisse dieses Versuches betrifft, so läßt sich eine erhöhte Kohlensäureausscheidung an einzelnen Versuchstagen feststellen, sie beträgt am 2. und 5. VIII. 29%, ist aber sonst schwächer als in den früheren Versuchen. Die O_2-Aufnahme hat

[1]) Vgl. I. Mitteilung, diese Zeitschr. **93**.

Digitized by Google

Tabelle

Ratte.

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.	CO_2 pro Kilogr. und Stunde g	O_2 pro Kilogr. und Stunde g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden
103	25. VII.	kein	0,73	1,01	0,99	0,741	3,63	3,56		
104	26.	"	0,77	1,64	1,49	0,799	3,32	3,02		
105	27.	"	0,75	1,62	1,49	0,799	3,34	3,05	3,50	3,26
106	28.	"	0,97	1,57	1,44	0,792	3,66	3,36		
107	29.	"	0,95	1,49	1,40	0,793	3,55	3,30		
108	30.	Tyramin + Phenyläthylamin HCl ää 10 mg subc.	1,05	1,40	1,32	0,770	3,36	3,17		
109	31.	dasselbe	1,16	1,45	1,30	0,820	3,32	2,98		
110	1.VIII.	dasselbe	1,34	1,78	1,49	0,888	3,50	2,93		
111	2.	dasselbe	1,26	1,98	1,43	1,00	4,54	3,28		
112	3.	dasselbe	1,28	1,64	1,31	0,909	3,56	2,85		
113	4.	kein	1,18	1,67	1,33	0,913	3,84	3,06		
114	5.	"	1,07	2,37	1,66	1,04	4,52	3,17		
115	6.	"	1,21	1,64	1,57	0,760	3,49	3,34	3,80	3,18
116	7.	"	1,25	2,04	1,70	0,872	4,00	3,34		
117	8.	"	1,19	1,98	1,77	0,813	3,88	3,47		
118	9.	"	1,24	2,01	1,79	0,816	3,81	3,39		

beinahe keine Veränderung erlitten. Bei der Beurteilung des Sauerstoffverbrauches muß der erhöhte R. Q. berücksichtigt werden.

Das Verhalten des R. Q. in diesem Versuch ergibt sich aus Fig. 5.

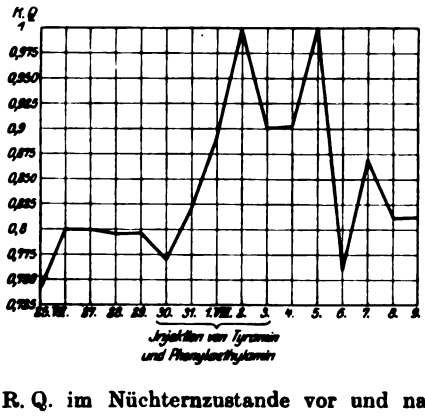


Fig. 5. Der R. Q. im Nüchternzustande vor und nach Injektion von Tyramin und Phenyläthylamin.

Digitized by Google

VII.

junges Männchen.

% - Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode %	% - Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode %	Gewicht der Ratte g	Dauer des Versuches Std.	Temperatur des Raumes °C	Die letzte Nahrungsaufnahme hat stattgefunden vor Std.	Verluste an Körpersubstanz während der Versuchsdauer g	Mittlerer R. Q. der einzelnen Perioden	Bemerkungen
		69,5	4	17,5	13—17	0,75		
		70,7	6	19—20	14—20	0,92		
		70,2	6	19—20	15—21	0,96	0,785	
		71,4	6	19—20	15—21	1,10		
		71,2	6	20	14—20	1,02		
		71,1	6	19—20	15—21	1,13		
		72,6	6	20-20,5	15—21	1,31	0,877	Das Tier gibt sehr viel Harn.
		72,6	7	20—21	15—21	1,63		
29,7		72,7	6	20—23	15—22	1,81		
		76,7	6	20—22	15—21	1,61		
		79,0	5½	20—22	16—21½	1,52		
29,10		87,4	6	20—22	13—19	1,78		Das Tier hat einen sehr stark entwickelten Hoden, der viel größer und dicker ist als bei einem Kontrollmännchen von gleichem Alter.
		78,4	6	20—22	14—20	1,28	0,880	
14,30		84,9	6	21—22	14—20	1,59		
10,8		85,1	6	21—22	14—20	1,40		
		87,9	6	21—23	14—20	1,46		

Die Beeinflussung des Gaswechsels der Ratte durch Schilddrüsenfütterung.

Zur Ergänzung und zum Vergleich der oben angeführten Versuche mit Tyramin und Phenyläthylamin wurden den Ratten in den folgenden Versuchsserien Schilddrüsenstoffe verfüttert.

Tabelle VIII gibt eine Übersicht über den Einfluß von Thyroid Gland Tabloid von Burroughs Wellcome & Co. auf den Gaswechsel der Ratte. Im Durchschnitt wurden pro Tag 30 mg trockener Schilddrüse gegeben. Es wurde eine Dosierung angestrebt, die ungefähr derjenigen der Amine entsprechen sollte. Die Erhöhung des Gaswechsels tritt auch hier, ebenso wie nach Injektion der proteinogenen Amine nicht unmittelbar nach der Einnahme des Präparates, sondern erst nach mehreren Tagen ein. Der Gaswechsel geht allmählich in die Höhe und nimmt während der Fütterung von Tag zu Tag zu. Interessanterweise fällt auch hier die Hauptwirkung in die Nachperiode, also in die ersten Tage nach Aussetzen des Präparates. Die Erhöhung des Gaswechsels erreicht 30 bis 40% und betrifft mehr den Sauerstoffverbrauch als die Kohlensäureausscheidung. Allmählich nimmt der erhöhte Gaswechsel ab und

Digitized by Google

Tabelle
Ratte,

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.
119	13. VI.	kein	0,20	1,22	1,10	0,799
120	14.	„	0,15	1,23	1,07	0,820
121	16.	„	0,17	1,04	0,99	0,763
122	17.	„	0,24	1,11	0,99	0,810
123	18.	„	0,16	0,87	0,80	0,790
124	19.	„	0,31	1,05	0,95	0,800
125	20.	„	0,52	0,69	9,65	0,771
126	11. VII.	0,05 g Thyroid Gland Wellcome.				
127	12.	0,02 g „ „ „				
128	13.	0,05 g „ „ „	1,05	1,84	1,76	0,759
129	14.	0,05 g „ „ „	0,69	1,39	1,30	0,776
130	15.	0,05 g „ „ „	0,67	1,35	1,29	0,760
131	16.	0,10 g „ „ „	0,67	1,93	1,88	0,746
132	17.	0,02 g „ „ „	0,94	2,62	2,52	0,755
133	18.	kein	1,40	2,92	2,77	0,765
134	21.	„	1,24	4,14	3,65	0,824
135	22.	„	1,00	2,25	2,09	0,782
136	23.	„	0,49	2,66	2,43	0,795
137	25.	„	1,26	2,15	2,15	0,727
138	30.	„	0,53	0,95	0,93	0,742

kehrt am 30. VII. (2 Wochen nach der letzten Schilddrüsenfütterung) zur Norm zurück.

Fütterungsversuche mit Schilddrüsentabletten vom 30. IV. bis 26. V.

Die Burroughs Wellcome Tabletten gehören zu den wirksamsten Schilddrüsenpräparaten (sie sind auch die jodreichsten). In der folgenden Serie kam ein Schilddrüsenpulver vom Rind zur Anwendung. Die Fütterung der Ratte begann am 9. V. Das Tier bekam zuerst 1 Tablette, enthaltend 0,012 g trockener Schilddrüsensubstanz, dann 2 und schließlich 3 Tabletten pro Tag. Insgesamt wurden im Laufe von 7 Tagen 15 Tabletten verfüttert, entsprechend 0,18 g trockener Rinderschilddrüse. Trotz dieser geringen Menge läßt sich doch die Schilddrüsenwirkung nicht verkennen. Der Verlauf des Versuches erinnert vollkommen an den soeben besprochenen Versuch mit den englischen Tabletten. Auch hier tritt die Stoffwechselwirkung erst langsam und allmählich ein. Die ersten Zeichen eines gesteigerten Gaswechsels lassen sich am 5. Fütterungstage

Digitized by Google

VIII.

Männchen.

CO_2 pro Kilogramm und Stunde	O_2 pro Kilogramm und Stunde	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	% -Steigerung der CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	% -Steigerung des O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	Gewicht der Ratte	Dauer des Versuches	Temperatur des Raumes
g	g			%	%	g	Std.	°C
2,50	2,25					162,5	3	21
2,42	2,11					169,1	3	21
2,08	1,93					167,0	3	22
2,15	1,92	2,26	2,02			171,7	3	22
2,06	1,90					168,6	2 1/2	21
2,44	2,21					171,6	2 1/2	22
1,97	1,86					166,5	2,1	22
2,52	2,41			11,50	19,30	182,7	4	18,5
2,79	2,61			15,50	29,20	181,0	2 3/4	19
2,54	2,43			11,50	20,30	177,3	3	18
2,69	2,62			19,00	29,70	179,0	4	19
2,91	2,80			28,80	38,60	180,0	5	19
3,22	3,05	2,77 (22,60 %)	2,60 (28,70 %)	42,50	51,00	181,3	5	18—19
2,95	2,60			30,50	28,70	187,1	7 1/2	18—19
2,84	2,64			25,60	30,70	186,2	4 1/4	18—19
2,78	2,54			23,00	25,70	191,0	5	18—19
2,52	2,52			11,50	25,00	177,7	4,8	17,5—18,5
2,16	2,12					175,8	2 1/2	19

erkennen, der Gaswechsel nimmt am folgenden Tage zu, erreicht ein Maximum von 18 % und sinkt ab. Am 26. V., 1 Woche nach der letzten Schilddrüsenfütterung, ist er wieder normal. Bei diesem Versuch konnten leider größere Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Versuchsperioden nicht vermieden werden. Dennoch wird die Beweiskraft des Versuches nicht abgeschwächt. Während der Normalperiode war die Temperatur tiefer als während der Hauptperiode. Wäre es umgekehrt, so könnte die Erhöhung des Gaswechsels auf die Abkühlung zurückgeführt werden.

Bemerkenswert ist noch die Gewichtsabnahme unter dem Einfluß der Tabletten. Vor Beginn der Fütterung hielt sich das Körpergewicht auf ca. 212 g. Bereits nach der ersten Einnahme der Schilddrüsentabletten sinkt es auf 195 g (durch Wasserverlust?), nimmt dann jeden Tag ab und geht sogar auf 162 g herunter. Die Abnahme des Körpergewichtes beträgt rund 25 %. Sobald nun die Zufuhr der Schilddrüsentabletten aufgehört hat, setzt das Tier wieder Körpersubstanz an, das Gewicht steigt dann auf 195 g bei Abschluß des Versuches an.

Auffallend sind auch die hohen Dosen von Schilddrüse, welche die

Digitized by Google

Tabelle
Ratte,

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2 Aufnahme g	R. Q.
139	30. IV.	kein	0,22	1,57	1,51	0,755
140	3. V.	„	0,16	1,52	1,46	0,756
141	5.	„	0,52	3,17	2,87	0,802
142	6.	„	0,80	3,97	3,53	0,796
143	7.	„	0,62	2,97	2,71	0,796
144	9.	0,012 g getrockn. Schweineschilddrüse	0,22	1,32	1,26	0,761
145	10.	0,012 g „ „	0,30	1,46	1,46	0,726
146	12.	0,024 g „ „	0,53	2,28	2,17	0,763
147	13.	0,024 g „ „	1,24	3,77	3,61	0,759
148	15.	0,036 g „ „	0,51	1,80	1,67	0,783
149	16.	0,036 g „ „	0,51	1,66	1,50	0,804
150	17.	0,036 g „ „	0,53	1,65	1,57	0,763
151	19.	kein	0,44	1,47	1,34	0,797
152	20.	„	0,82	1,98	1,69	0,850
153	22.	„	0,60	1,77	1,51	0,831
154	23.	„	0,45	1,72	1,46	0,830
155	26.	„	0,81	2,48	2,27	0,793

Ratten ertragen. Sowohl in diesem wie im Versuch mit den Thyroid Gland Tabloid von Wellcome waren die Tiere trotz Einnahme von Schilddrüse ganz gesund. Sie zeigten in den ersten Tagen eine gewisse Lebhaftigkeit, wurden nach einigen Tagen etwas müde und apathisch, fraßen aber sehr gut und würden dem wenig Erfahrenen durch nichts auffallen.

Der Einfluß von Schildrüsenstoffen auf den Gaswechsel der Ratte wurde auch von W. Cramer und McCall[1]) geprüft. Das Ergebnis ihrer Versuche deckt sich mit den hier mitgeteilten. Auch in den Versuchen von Cramer und Mc Call trat die Erhöhung des Gaswechsels erst nach mehrtägiger Darreichung der Schilddrüsenpräparate ein. Die Kohlensäureausscheidung und der Sauerstoffverbrauch blieben auch nach Abschluß der eigentlichen Fütterungsperiode erhöht und kehrten allmählich zur Norm. Der R. Q. wurde durch die Schilddrüsenfütterung ebenfalls beeinflußt. Nach einer kohlenhydratreichen Nahrung wächst der R. Q. rasch an, erreicht in der 3. Stunde den Wert von ca. 1,0 und sinkt nach weiteren 4 bis 5 Stunden auf den Nüchternwert von 0,7 herab. Die Kurve hat einen steilen Verlauf. Nach Schilddrüsenfütterung ändert sich das Bild. Cramer und McCall fanden, daß der R. Q. längere

[1]) Cramer und McCall, Journ. of Physiol. 50, 36, 1916.

Digitized by Google

IX.

Weibchen.

CO_2 pro Kilogramm und Stunde	O_2 pro Kilogramm und Stunde	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden	% CO_2-Ausscheidung im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	% O_2-Verbrauches im Vergleich mit dem Mittelwert der Normalperiode	Gewicht der Ratte	Dauer des Versuches	Temperatur des Raumes
g	g			%	%	g	Std.	°C
2,79	2,68					187,80	3	13—14
2,78	2,66					199,10	2 3/4	13
2,83	2,56	2,80	2,60			213,6	5 1/4	14—15
2,81	2,56					212,0	6 1/2	14
2,81	2,56					211,40	5	14
2,71	2,58					195,0	2 1/2	14
2,82	2,82					172,80	3	14
2,70	2,57					168,50	3	15
2,84	2,72					166,10	8	16
3,09	2,87			10,30	10,30	166,20	3 1/2	17
3,30	2,98			17,80	14,60	167,50	3	17
3,39	3,23			18,30	24,20	162,10	3	17
3,36	3,06			18,20	17,70	174,90	2 1/2	16
3,29	2,81			17,80		184,90	3 1/4	16
3,05	2,60	3,05	2,80			193,30	3	16
3,01	2,56					190,20	3	16
2,68	2,45					194,70	4 3/4	16

Zeit erhöht bleibt. Sie sprechen deshalb von einer Abflachung der Kurve.

Respiratorischer Gaswechsel des Hundes bei Zufuhr von Schilddrüsenstoffen.

Die Ratte wurde erst in den letzten Jahrzehnten zu Stoffwechseluntersuchungen herangezogen. Das klassische Tier dafür ist der Hund. Um einen tieferen Einblick in die Natur und die Größe der Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenstoffe zu gewinnen, wurde noch eine Reihe von Respirationsversuchen an einer schilddrüsenlosen Hündin ausgeführt. Das gleiche Tier diente früher für die in der ersten Mitteilung beschriebenen Versuche mit den proteinogenen Aminen. Die Untersuchung des Gaswechsels erfolgte am Jaquetschen Apparat. Die in unserem Institut befindliche Einrichtung haben Kakehi[1]) und de Corral[2]) beschrieben. Besonders de Corral hat eine so eingehende und treffende Schilderung der ganzen Technik solcher Untersuchungen gegeben, daß ich nur wenig dazu hinzuzufügen brauche. Ebenso wie de Corral benutzte ich für die Gasana-

[1]) S. Kakehi, diese Zeitschr. 76, 248.

[2]) I. M. de Corral, diese Zeitschr. 86, 179.

Digitized by Google

lyse den Haldaneschen Apparat, aber ein anderes verbessertes Modell. Meine Glasbürette faßte nicht 20, sondern 21 ccm und war auch anders geteilt. Nur der enge Teil der Bürette war graduiert und zwar in 0,01 ccm; tausendstel Kubikzentimeter können bequem mit der Lupe abgelesen werden. Der Haldanesche Apparat besitzt viele Vorzüge gegenüber dem zumeist gebrauchten von Petterson-Högland mit den Modifikationen von Jaquet. Er wird auch von A. Krogh[1]) sehr warm empfohlen. Krogh bringt auch eine Abbildung und eine kurze Beschreibung des Apparates. Einen gewissen Nachteil des Apparates sehe ich darin, daß man bei der Einführung der zu analysierenden Luftprobe das Quecksilber aus der Bürette ausfließen lassen muß. Dadurch fließt auch der angesäuerte Wassertropfen ab und nach einigen Versuchen wird die Bürette trocken. Die oftmalige Einführung von angesäuertem Wasser ist zeitraubend, und jedesmal muß das System wieder mit N gefüllt werden. Ich habe mir zuletzt so abgeholfen, daß ich bei geschlossenem oberen Hahn das Quecksilber in der Bürette hin und her bewegte. Der Wassertropfen verteilte sich zum größten Teil auf die Wände der Bürette und es floß dann beim Öffnen des Hahnes nur ganz wenig Wasser mit dem Hg ab.

Die Erlernung der Luftanalyse erfordert viel Übung. Ein genaues Studium der von Haldane[2]) angegebenen sehr praktischen Winke erleichtert wesentlich die Aufgabe. Man muß besonders darauf achten, daß die Kalilauge in dem für die Kohlensäureabsorption bestimmten Gefäß vollkommen farblos ist. Selbst ein leichter gelber Ton wird erhebliche Fehler bei der Sauerstoffanalyse bedingen, die O-Werte werden kleiner. Für die Füllung des Absorptionsgefäßes für CO_2 sowie für die Herstellung der Pyrogallollösung muß nur Kalilauge pro analysi Merck (nicht D. A. B. 5) verwendet werden. Ein Analysenfehler kann nicht nur durch eine mangelnde Beherrschung der Analysentechnik, sondern auch durch eine fehlerhafte Graduierung der Bürette bedingt werden. Es gibt fast keine Bürette, die überall gleichmäßig und mit der nötigen strengen Genauigkeit graduiert ist. Jede Bürette muß daher extra geeicht werden. Für diese Eichung hat Haldane eine sehr einfache Methode angegeben. Er schreibt darüber: „In der reinen Außenluft hat die Natur uns eine Gasmischung von praktisch konstanter Zusammensetzung geliefert, so daß durch die Analyse solcher Luft die Graduierung einer Bürette geprüft werden kann."

Meine Analysen der Straßenluft ergaben folgendes Resultat:

Analyse	CO_2 %	O %
1	—	20,90
2	—	20,89
3	—	20,91
4	—	20,89

[1]) A. Krogh, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 8, 532.
[2]) Haldane, Methods of air analyses, London 1912.

Digitized by Google

Analyse	CO_2 %	O %
5	—	20,91
6	—	20,92
7	0,035	20,90
8	0,044	20,90
9	0,035	20,89
10		20,90
	Mittel	20,90

Ich finde mit meiner Bürette 20,90% Sauerstoff. Der Kohlensäuregehalt der Straßenluft ist 0,03%. Nun enthält aber die Straßenluft nicht 20,90%, sondern 20,94% O_2. Die Summe von CO_2 und O ist 20,94% + 0,03% = 20,97%. Mit meiner Bürette finde ich 20,90% + 0,03% = 20,93%. Ich kann also ohne großen Fehler sagen: 20,93 cm meiner Bürette entsprechen 20,97 ccm. 1 ccm macht folglich in meiner Bürette $\frac{20,97}{20,93} = 1,0019$ ccm aus. Diese Korrektur wurde bei allen O_2-Analysen in Rechnung gezogen.

Von jeder Luftprobe wurden mindestens zwei Analysen gemacht. War die Differenz größer als 0,02%, so wurden weitere Analysen ausgeführt, bis übereinstimmende Werte erzielt werden konnten. Das Tier kam in den Kasten 1 bis $1^1/_2$ Stunden vor Beginn der Luftentnahme. Der Kasten wurde während dieser Zeit ventiliert (1800 bis 2000 l pro Stunde). Während des eigentlichen Versuches war die Ventilation 900 bis 1000 l pro Stunde. Bei dieser Ventilation war der Prozentgehalt der CO_2 in der Kammerluft 0,4 bis 0,6%. Die Hündin verhielt sich äußerst ruhig im Kasten. Es handelte sich um ein seltsam folgsames Tier, das sich an die Versuchsbedingungen gut gewöhnt hat. Um zu sehen, ob die $1^1/_2$stündige Ventilation ausreichend ist, habe ich einen blinden Versuch ausgeführt. Der Kasten (ohne Tier) wurde $1^1/_2$ Stunden ventiliert und dann die Kammerluft analysiert. Es wurden 0,029% CO_2 und 20,92% gefunden, also reine Straßenluft. Das Thermobarograph wurde alle 15 bis 20 Tage kontrolliert. Gewöhnlich waren die Unterschiede sehr gering.

Zu den Tabellen X und XI sei folgendes bemerkt. Die Werte für die Kohlensäure und den Sauerstoff sind auf 0°, 760 mm Druck und Trockenheit reduziert. Es wurde zuerst der Nüchternumsatz des Tieres bestimmt. Dies geschah in den Versuchen 1 bis 8. Als Grundlage für die weitere Berechnung wurde der Mittelwert der CO_2-Ausscheidung und des O_2-Verbrauchs pro Kilo und Minute benutzt. Die Prozentsteigerungen sind im Vergleich mit diesem Mittelwert angegeben. Nach Verfütterung von 13 g Schilddrüsenpepton im Laufe von 14 Tagen trat eine deutliche Zunahme des Gaswechsels ein. An einzelnen Versuchstagen betragen die Steigerungen 13 bis 29%. Auch der Mittelwert der Versuchsperiode ist größer geworden: 5,97 ccm CO_2 anstatt 5,36 ccm und 7,58 ccm O_2 anstatt 6,87 ccm. In Prozent ausgedrückt würde es eine mittlere Erhöhuug der Kohlensäureausscheidung von 11,40% und eine

Digitized by Google

Tabelle X.

Respiratorischer Gaswechsel.

Schilddrüsenloser Jagdhund.

Nummer des Versuchs	Datum 1918		Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme	Präparat	Dauer des Respirationsversuches Std.	Ventilation der Kammer pr. Stunde in Litern (reduziert)	Analyse der Kammerluft % CO_2	Analyse der Kammerluft % O_2	CO_2-Produktion pro Std. l	CO_2-Produktion pro Kilo u. Min. ccm	O_2-Verbrauch pro Std. l	O_2-Verbrauch pro Kilo u. Min. ccm	R. Q.	CO_2-Ausscheidung pro Kilo und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden ccm	O_2-Verbrauch pro Kilo und Stunde im Mittel während der einzelnen Perioden ccm
1	Sept.	30.	17 bis 20	kein	1½	917,24	0,403	20,44							
							0,415	20,44							
							0,408	20,44	3,75	5,08	4,89	6,62	0,767		
2	„	30.	„	„	1½	824,24	0,41	20,45							
							0,41	20,44							
							0,41	20,45	3,37	4,56	4,29	5,80	0,786		
3	Okt.	3.	„	„	1½	926,24	0,440	20,38							
							0,410	20,41							
							0,426	20,40	3,95	5,53	5,40	7,56	0,731		
4	„	3.	„	„	1½	946,78	0,450	20,40							
							0,440	20,42							
							0,445	20,41	4,22	5,91	5,29	7,41	0,798		
5	„	16.	„	„	1½	569,66	0,680	20,15							
							0,697	20,14							
							0,688	20,14	3,92	5,25	4,73	6,34	0,828		
6	„	16.	„	„	1½	591,58	0,64	20,17							
							0,62	20,19							
							0,63	20,18	3,75	5,02	4,76	6,37	0,788		
7	„	17.	„	„	1½	921,10	0,46	20,41							
							0,44	20,41							
							0,45	20,41	4,15	5,83	5,10	7,15	0,804		

Digitized by Google

8	Okt.	17.	17 bis 20	kein	1 1/2	915,46	0,44	20,38							
				Am 23. u. 24. Okt. je 1 g Schilddrüsenpepton			0,44	20,38							
							0,44	20,38	4,06	5,69	5,48	7,68	0,741	5,36	6,87
9	„	25.	„		1 1/2	915,36	0,43	20,43							
							0,44	20,42							
							0,44	20,425	4,01	5,22	4,98	6,48	0,805		
10	„	25.	„		1 1/2	841,04	0,490	20,34							
				Am 26., 27., 28. u. 29. Okt. je 1 g Schilddrüsenpepton			0,480	20,33							
							0,485	20,34	4,07	5,30	5,37	6,99	0,757		
11	„	30.	„		1 1/2	927,52	0,50	20,38							
							0,48	20,36							
							0,49	20,37	4,55	6,04	5,55	7,37	0,819		
12	„	30.	„		1 1/2	936,32	0,50	20,34							
				1 g Schilddrüsenpepton			0,48	20,36							
							0,49	20,35	4,59	6,08	5,85	7,76	0,784		
13	Nov.	1.	„		1 1/2	813,42	0,530	20,31							
							0,525	20,33							
							0,530	20,32	4,29	5,86	5,31	7,27	0,807		
14	„	1.	„		1 1/2	826,77	0,60	20,20							
				Am 4. Nov. 1 g, am 5. Nov. 2 g Schilddrüsenpepton			0,62	20,22							
							0,61	20,21	5,06	6,92	6,37	8,72	0,794		
15	„	6.	„		1 1/2	840,50	0,51	20,32							
							0,52	20,32							
							0,51	20,32	4,33	5,92	5,47	7,49	0,791		
16	„	6.	„		1 1/2	830,76	0,55	20,24							
							0,57	20,22							
							0,56	20,23	4,71	6,44	6,24	8,54	0,755	5,97	7.58
17	„	18.	„	kein	1 1/2	758,20	0,57	20,24							
							0,55	20,24							
							0,56	20,24	4,26	5,80	5,65	7,68	0,754		
18	„	18.	„	„	1 1/2	763,49	0,60	20,24							
							0,59	20,22							
							0,59	20,23	4,52	6,15	5,72	7,79	0,789		
19	„	20.	17 bis 18	„	1 1/2	816,74	0,56	20,22							
							0,55	20,22							
							0,56	20,22	4,56	6,28	5,72	7,87	0,797		

Digitized by Google

solche des Sauerstoffverbrauchs von 10,40% bedeuten. Nach Aussetzen des Präparates bleibt der Gaswechsel noch erhöht. Man wird diese Beobachtung öfters bei Verfütterung von Schilddrüsenstoffen machen.

Tabelle XI

(ad Tabelle X).

Nr. des Versuches	Datum 1918	Zeit	Stand der Gasuhr Liter	Thermobarograph	Temperatur der Kammer Kaps. I °C	Kaps. II °C	Bemerkungen
1	30. IX.	2^{55}	0183	114,62	15,30	15,20	Ventilat. d. Kammer von 1^{45} bis 2^{55}
		3^{25}	0645	114,69	15,50	15,30	Schlaf
		3^{55}	1205	114,64	15,40	15,25	
		4^{25}	1760	114,54	15,38	15,20	
				114,62	15,32		
2	30. IX.	4^{40}	2035	114,55	15,50	15,20	Schlaf
		5^{10}	2574	114,44	15,30	15,20	
		5^{40}	3024,4	114,42	15,35	15,20	
		6^{10}	3450	114,40	15,50	15,30	
				114,45	15,32		
3	3. X.	2^{45}	4290	111,82	11,90	11,20	Ventilat. d. Kammer von 1^{45} bis 2^{45}
		3^{15}	4792	111,85	11,95	11,20	Schlaf
		3^{45}	5328	111,92	12,00	11,30	
		4^{15}	5845	112,02	12,20	11,40	
				111,92	11,64		
4	3. X.	4^{25}	6025	112,10	12,30	11,50	Schlaf, gegen Ende des Versuches etwas Bewegung
		4^{55}	6554	112,10	12,20	11,50	
		5^{25}	7089	112,10	12,25	11,55	
		5^{55}	7617	112,10	12,25	11,60	
				112,10	11,89		
5	16. X.	2^{58}	3840	115,30	14,50	14,40	Ventilat. d. Kammer von 1^{50} bis 2^{58}
		3^{28}	4190	115,36	14,70	14,55	Schlaf
		3^{58}	4454	115,40	14,75	14,60	
		4^{28}	4826	115,52	15,05	14,75	
				115,39	14,65		
6	16. X.	4^{40}	4965	115,56	15,20	14,80	Schlaf. 10 Min. vor Abschluß des Versuches hat der Hund einige Bewegungen gemacht, schlief dann wieder ein
		5^{10}	5300	115,50	15,10	14,80	
		5^{40}	5640	115,48	15,05	14,80	
		6^{10}	5990	115,52	15,20	14,80	
				115,51	14,97		
7	17. X.	2^{55}	1662	114,96	14,15	13,80	Ventilat. d. Kammer von 1^{45} bis 2^{55}
		3^{25}	2180	114,96	14,10	13,80	Schlaf
		3^{55}	2720	114,85	13,90	13,70	
		4^{25}	3250	114,95	14,15	13,80	
				114,93	13,93		

Digitized by Google

Tabelle XI (Fortsetzung).

Nr. des Versuches	Datum 1918	Zeit	Stand der Gasuhr Liter	Mittlerer Stand des Thermobarogr.	Mittl. Tp. d. Kamm °C	Bemerkungen
8	17. X.	4^{36}–6^{06}	3445—5125	115,06	13,73	Schlaf
9	25.	2^{10}–3^{40}	2739—4332	116,02	16,49	Schlaf
10	25.	3^{50}–5^{20}	4488—5952	116,05	16,50	Schlaf, nur während der letzten 5 Min. saß das Tier
11	30.	2^{45}–4^{15}	8443—10020	113,35	14,29	Schlaf
12	30.	4^{26}–5^{56}	0214—1806	113,35	14,25	Schlaf. Um 5^{h} erw. das Tier, führte einige Bewegungen aus, schlief nach 3 Min. wieder ein
13	1. XI.	2^{45}–4^{15}	2782—4186	115,07	15,24	Schlaf
14	1.	4^{25}–5^{55}	4346—5775	115,23	15,35	Schlaf
15	6.	2^{35}–4^{05}	6795—8237	114,38	15,00	Schlaf
16	6.	4^{15}–5^{45}	8403—9829	114,42	15,06	Schlaf
17	18.	2^{30}–4^{00}	1269—2567	114,13	14,36	Schlaf
18	18.	4^{10}–5^{40}	2710—4009	113,69	13,75	Schlaf. 10 Min. vor Abschluß des Versuches machte das Tier einige Bewegungen
19	20.	4^{45}–5^{45}	7412—8332	112,89	13,53	Schlaf

Versuche mit Isoamylamin.

Trotzdem, daß zwischen Isoamylamin und Tyramin so weitgehende Unterschiede im chemischen Aufbau bestehen, wirkt es in mancher Richtung dem Tyramin ähnlich. Ebenso wie Tyramin bewirkt es eine Steigerung des Blutdrucks und eine arteriencontrahierende Wirkung. Der Uterus wird in starke Contraction versetzt. An der Pupille ruft Isoamylamin eine starke Erweiterung hervor — alles Symptome, die man auch bei der Tyraminwirkung findet. Aus diesem Grunde empfahl sich eine Untersuchung der Stoffwechselwirkung des Isoamylamins und ein Vergleich derselben mit der des p-Oxyphenyläthylamins. Wie die Tabellen 12 und 13 zeigen, fehlt dem Isoamylamin jede den Gaswechsel erhöhende Wirkung. Die Mittelwerte der Vor- und Hauptversuchsperioden bleiben auf gleicher Höhe.

Am wichtigsten und zugleich am schwierigsten ist die Erklärung der hier studierten Stoffwechselwirkung der proteinogenen Amine. Diese Stoffe werden als Gifte bezeichnet. Man könnte zuerst geneigt sein, ihren Einfluß auf den Stoffwechsel als eine Giftwirkung zu bezeichnen. Diese Auffassung würde vielen Tatsachen widersprechen. Die angewandten Dosen von Tyramin und Phenyläthylamin waren so gering (es kamen ja nur einige Milligramm zur Anwendung), daß eine dauernde Vergiftung der Tiere so gut wie ausgeschlossen werden kann. Die Tiere blieben in der Tat gesund und keine einzige Ratte ist infolge der Injektionen eingegangen. Gegen die Auffassung der Stoffwechselerhöhung als Folge einer Vergiftung spricht auch das Verhalten des Isoamylamins (vgl. Tabellen XII und XIII). Von den drei hier untersuchten proteino-

Digitized by Google

Tabelle XII.

Ratte (Weibchen).

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.	CO_2 pro Kilogramm und Stde. g	O_2 pro Kilogramm und Stde. g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einz. Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einz. Perioden	Gewicht der Ratte g	Dauer des Versuches Stdn.	Temperatur des Raumes °C
156	1. VII.	kein	0,47	1,43	1,40	0,742	2,98	2,91			160,1	3	17
157	3.	„	0,93	2,42	2,23	0,788	3,17	2,92			160,6	4¾	16—17
158	4.	„	0,56	1,75	1,59	0,799	3,57	3,25			163,2	3	17—18,5
159	7.	„	0,74	2,82	2,46	0,830	3,15	2,74	3,13	2,88	170,7	5¼	19
160	8.	„	0,84	3,10	2,89	0,779	2,85	2,66			167,3	6½	19
161	10.	„	1,37	2,32	2,12	0,795	3,06	2,80			164,7	4,6	19
	11.	0,02 g Isoamylamin-HCl subc.											
162	12.	0,02 g „ „	1,27	2,39	2,27	0,765	2,75	2,61			163,3	5½	18,5
	13.	kein											
163	14.	0,02 g Isoamylamin-HCl subc.	0,79	2,53	2,34	0,785	3,03	2,81			166,7	5	19
164	15.	0,02 g „	0,79	2,54	2,28	0,809	3,22	2,89	3,15	2,87	166,0	4¾	18
165	16.	0,02 g „	0,43	1,38	1,20	0,835	3,32	2,89			166,0	2½	18
166	17.	kein	0,49	1,51	1,28	0,857	3,62	3,07			167,0	2½	17
167	18.	„	0,78	2,06	1,98	0,756	3,03	2,91			163,5	4,16	18
168	19.	„	0,55	1,26	1,18	0,776	3,10	2,90			162,7	2½	18

Digitized by Google

Tabelle XIII.

Ratte (Männchen).

Nummer des Versuches	Datum 1919	Präparat	H_2O-Bildung g	CO_2-Bildung g	O_2-Aufnahme g	R. Q.	CO_2 pro Kilogramm und Stde. g	O_2 pro Kilogramm und Stde. g	CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einz. Perioden	O_2-Verbrauch pro Kilogramm und Stunde im Mittel während der einz. Perioden	Gewicht der Ratte g	Dauer des Versuches Stdn.	Temperatur des Raumes °C
169	22. IX.	kein	0,71	2,60	2,34	0,799	3,61	3,25			125,1	5¾	16–17
170	23.	„	0,52	2,62	2,30	0,827	3,31	2,90			126,7	6¼	16–17
171	24.	„	1,12	2,65	2,64	0,729	3,76	3,75	3,49	3,25	122,5	5¾	16–17
172	25.	„	0,68	1,87	1,75	0,777	3,40	3,18			122,1	4½	16–18
173	26.	„	1,29	2,88	2,69	0,778	3,39	3,16			121,4	7	16
	26.	0,02 g Isoamylamin-HCl subc.											
174	27.	0,02 g „ „	0,80	3,35	3,25	0,749	3,69	3,58			134,5	6¾	16–17
175	29.	0,02 g „ „	0,79	2,76	2,43	0,806	3,67	3,23			136,9	5½	17
176	30.	0,03 g „ „	0,76	3,65	3,35	0,791	3,32	3,05	3,42	3,15	137,5	8	16,5
177	1. X.	0,04 g „ „	0,53	3,08	2,96	0,756	3,39	3,18			132,9	7	16,5
179	2.	kein	0,98	3,10	2,89	0,779	3,28	3,06			134,8	7	16–16,5
180	3.	„	0,39	1,38	1,23	0,800	3,42	3,05			134,5	3	16
181	8.	„	1,02	2,45	2,26	0,787	3,17	2,92			128.9	6	16,5-17,5

Digitized by Google

genen Aminen ist Isoamylamin das giftigste. Es reizt auch stark lokal. Dennoch blieb jede Stoffwechselwirkung aus. Die Annahme einer direkten Beeinflussung des Stoffwechsels durch Vergiftung der Zellen stimmt auch nicht mit dem allgemeinen Verlauf der Stoffwechselwirkung der Amine. Tyramin, Phenyläthylamin sind sehr reaktionsfähig, wasserlöslich; sie werden vom Organismus leicht angegriffen und rasch zur Ausscheidung gebracht[1]). Eine Erhöhung des Umsatzes infolge einer Zellschädigung mußte sich schnell äußern und nach dem Aussetzen des Präparates abklingen. Das Bild der Aminwirkung auf den Stoffwechsel ist gerade entgegengesetzt: der Effekt tritt langsam auf und dauert längere Zeit an, wie es auch sonst bei vielen Stoffwechselbeeinflussungen, deren Ursache keine direkte Giftwirkung ist, zu sehen ist[2]).

Wahrscheinlicher ist die Voraussetzung, daß die proteinogenen Amine (Tyramin und Phenyläthylamin) indirekt wirken, indem sie diejenigen Mechanismen beeinflussen, die den Stoffwechsel regulieren. Welche Mechanismen es sind, wissen wir nicht, da eine feinere Analyse der Stoffwechselbeeinflussungen nicht leicht durchführbar ist. Selbst ein so ausgedehnt erforschtes Gebiet wie die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse weist keine Klarheit auf. In neuerer Zeit hat Cramer[3]) einige diesbezügliche Hypothesen aufgestellt. Er betrachtet die Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenstoffe als eine Folge der vielseitigen Wechselbeziehungen, die zwischen der Schilddrüse und der Nebenniere bestehen. Für die Existenz solcher Beziehungen sprechen die Befunde verschiedener Autoren (Asher und Flack, Eppinger, Falta und Rudinger, Kraus und Friedental, Pick und Pineles).

Cramer nimmt an, daß infolge des durch die Schilddrüsenfütterung veränderten Verhaltens des Nebennierenapparates die Körperzellen in erhöhtem Maße Kohlenhydrate verbrennen. Eine fortwährend erhöhte Verarbeitung von Kohlenhydraten muß natürlich zu einer Glykogenmobilisation aus der Leber führen. In der Tat ist die Leber der mit Schilddrüse gefütterten Tiere arm an Glykogen. Ein Glykogenschwund aus der Leber und ein gesteigerter Verbrauch von Zucker bedeutet eine Herabsetzung der eiweißsparenden Wirkung der Kohlenhydrate. Es muß also bei einem solchen Zustand nach einiger Zeit auch das Eiweiß in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Erhöhung des Eiweißstoffwechsels ist somit nach Cramer das Sekundäre und nicht das Primäre. Die ganze Auffassung basiert also auf dem veränderten Glykogenbestand des Organismus. [.... we accept as a basis of our explanation the experimentally demonstrable alteration of the glycogenic function in

---

[1]) Ewins und Laidlaw, Journ. of Physiol. 41, 1910.

[2]) Vgl. Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden 2, 323, 1906.

[3]) Cramer und Mitarbeiter, Quarter. Journ. of experim. Physiol., London 1917, 1918, 1919; Journ. of Physiol. 1916.

Digitized by Google

hyperthyreoidism, and look upon the increased metabolism in that condition as the result of that alteration[1]).]

Inwieweit Cramers Auffassung eine restlose Erklärung des Stoffwechselverhaltens nach Thyreoideafütterung gibt, soll hier nicht diskutiert werden. Es muß gesagt werden, daß sie mit vielen experimentellen Beobachtungen in Einklang zu bringen ist.

Nimmt man mit Cramer den erhöhten Kohlenhydratumsatz der Zellen und den Glykogenschwund als Kernpunkt der Stoffwechselerhöhung an, so würde diese Auffassung den bei den proteinogenen Aminen beobachteten Tatsachen nicht widersprechen. Denn in ihrer physiologischen Wirkung stimmen die proteinogenen Amine mit den Schilddrüsenstoffen in vielen Punkten überein. Tyramin und Phenyläthylamin erhöhen den gesamten Stoffumsatz, üben einen sehr großen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus und bewirken eine Verarmung der Leber an Glykogen. Ob diese Übereinstimmung in dem eventuell ähnlichen chemischen Aufbau beider Stoffgruppen oder in anderen unerforschten Momenten ihren Grund hat, kann zur Zeit nicht entschieden werden.

Eine der besonders charakteristischen Wirkungen des Tyramins (und des Phenyläthylamins) ist die Erregung des sympathischen Nervensystems. Viele Symptome der Tyraminwirkung finden in dieser Tatsache eine genügende Erklärung. Ist vielleicht diese Beeinflussung des sympathischen Nervensystems auch an der Erhöhung des gesamten Stoffwechsels schuld? Wenn man auch bei der Schilddrüsenwirkung eine Veränderung des Nebennierenapparates annimmt, so ist auch hier an die Rolle des sympathischen Nervensystems zu denken. Diese Fragen sollen Gegenstand künftiger Untersuchungen bilden.

Zusammenfassung.

1. In den proteinogenen Aminen Phenyl- und p-Oxyphenyläthylamin wurden Stoffe erkannt, die die Stoffwechselvorgänge stark beeinflussen.

Subcutane Injektionen geringer Mengen von Phenyläthylamin und Tyramin bewirken bei der Ratte eine Zunahme der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauches. Auch der Stickstoffumsatz wird erhöht. Als Begleiterscheinung der vermehrten Stoffzersetzung findet man oft ein Anwachsen der Diurese sowie eine vermehrte Wasserabgabe durch die Lunge.

2. Die parenterale Zufuhr von Tyramin und Phenyläthylamin bewirkt eine vermehrte Verbrennung von Kohlenhydraten. Letztere können dabei in solchem Umfange zur Verbrennung

[1]) Cramer und M'Call, Quarter. Journ. of experim. Physiol. 12, 91, 1918.

Digitized by Google

herangezogen werden, daß der R. Q. in nüchternem Zustande stark erhöht wird und nicht selten sogar den Wert von 1,0 erreicht.

3. Die Erhöhung des Gaswechsels unter dem Einfluß der genannten proteinogenen Amine tritt allmählich auf, bleibt aber oft auch nach Aussetzen der Präparate bestehen.

Dieses Verhalten scheint aber keine spezielle Eigentümlichkeit der proteinogenen Amine zu sein, sondern läßt sich auch in anderen Fällen feststellen. So haben Fütterungsversuche mit Schilddrüsensubstanzen einen ähnlichen Verlauf der Erhöhung des Gaswechsels gezeigt.

4. Subcutane Injektionen von Isoamylaminchlorhydrat hatten keinen Einfluß auf den Gaswechsel.

Digitized by Google

Weiteres über die Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung.

Von

Carl Neuberg und **Marta Ehrlich.**

(Aus der chemischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie, Berlin-Dahlem.)

Mit 10 Figuren im Text.

Vor einiger Zeit ist mitgeteilt worden, daß die Aldehyde ganz allgemein[1]) einen beschleunigenden Einfluß auf den Eintritt der alkoholischen Zuckerspaltung ausüben. Bei 38 Aldehyden, die den allerverschiedensten Reihen der organischen Chemie angehören, fanden wir das Stimulationsvermögen mit außerordentlicher Deutlichkeit ausgeprägt. Ein Bild vom Umfange der beobachteten Aktivierungen kann man sich auf Grund der Feststellung machen, daß bei gleichbleibender Temperatur die Reaktion um mehr als das 100fache durch die Aldehyde beschleunigt werden konnte. Die katalysierende Kraft entfalten die Aldehyde innerhalb eines sehr variablen Konzentrationsbereiches, indem der stimulierende Einfluß bei ein und demselben Aldehyd in 1000fach verschiedener Verdünnung, z. B. in m- bis $^{m}/_{1000}$-Lösung, zutage trat. Bezogen auf die wirksamen Gewichtsmengen haben wir sogar ein in den Grenzen 5000 : 1 sich bewegendes Verhältnis konstatiert; auf die physiologische Bedeutung dieser außerordentlichen Konzentrationsunterschiede sei in Verbindung mit den nachstehend zu machenden Angaben erneut hingewiesen, da der biologische Effekt eben von der Verdünnung so weitgehend unabhängig ist.

Ihr Aktivierungsvermögen erweisen die Aldehyde bei der Vergärung insbesondere von Traubenzucker und Mannose. Der

[1]) C Neuberg, Sitzungsber. d. Pr. Akad. d. Wissenschaften **28**, 588, 1918; diese Zeitschr. **88**, 145, 1918.

Digitized by Google

Einfluß ist etwas schwächer bei der Umsetzung von Fructose und Rohrzucker, aber doch durchaus erkennbar. Dieses Verhalten stand mit unseren früheren Ergebnissen im Einklange, daß auch von den Salzen beliebiger α-Ketosäuren[1]), welch letztere ja als biologische Vorstufen der Aldehyde zu gelten haben, ganz entsprechende Äußerungen ausgehen.

Am deutlichsten erkennt man die Beschleunigung durch die Aldehyde bei der zellfreien Vergärung des Zuckers, also dort, wo Beeinflussungen durch den Stoffwechsel der lebenden Substanz ausgeschlossen sind. Die Gründe für dieses Verhalten sind in dem folgenden wunderbaren Wechselspiel zwischen Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz der Hefe gelegen: Nach der Neubergschen Gärungstheorie aus dem Jahre 1913 nimmt der Abbau des Zuckers seinen Weg über die Glieder Brenztraubensäure und Acetaldehyd. Die Richtigkeit dieser Anschauung kann als bewiesen gelten, seitdem es gelungen ist, mittels des „Abfangverfahrens" die Gärung auf der Aldehydstufe anzuhalten und den Acetaldehyd in nahezu 75% der theoretisch möglichen Menge festzulegen[2]). Der Acetaldehyd geht im Gärungsverlaufe aus der Brenztraubensäure hervor unter dem Einflusse des Kohlensäure ablösenden Enzyms, der Carboxylase. Eben dieses Ferment[3]) greift aber nun auch in den Eiweißstoffwechsel hinüber. Wie man annimmt, führt die Dissimilation der Proteine über die α-Aminosäuren zu den α-Ketosäuren, die samt und sonders der Spaltung durch die Carboxylase unterliegen[4]) und dabei das ganze Heer von Aldehyden liefern können, die den Aminosäuren entsprechen. Die alte Streckersche Synthese, mittels der man von den Aldehyden zu den

---

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. **71**, 75, 1915; C. Neuberg u. E. Schwenk, diese Zeitschr. **71**, 135, 1915.

[2]) C. Neuberg u. E. Färber, diese Zeitschr. **78**, 238, 1916; C. Neuberg u. E. Reinfurth, diese Zeitschr. **89**, 365, 1918.

[3]) bzw. die Gruppe der Carboxylasen; denn es ist bisher nicht bekannt, ob die auf die Homologen der Brenztraubensäure einwirkenden Fermente mit dem Enzym des Grundkörpers identisch sind, oder ob zwischen diesen Fermenten kleine Unterschiede obwalten, wie etwa zwischen den verschiedenen Peptasen.

[4]) C. Neuberg, diese Zeitschr. **32**, 323, 1911; **47**, 413, 1912; **61**, 171, 184; **67**, 32, 1914; **71**, 58, 104 u. 226, 1915 sowie Ber. **44**, 2477, 1911.

Digitized by Google

α-Aminosäuren aufsteigen, die verschiedenen Abbaumethoden, mit denen man von den α-Aminosäuren zu den Aldehyden zurückgelangen kann, stellen auch rein chemisch den gleichen Zusammenhang her. Nun findet, wenn man von den proteolytischen Vorgängen absieht, ein wirklicher oder wenigstens nennenswerter Eiweißumsatz nur in lebenden Zellen statt, also nicht in Hefenmacerationssäften. Daher kommt es, daß in letzteren lediglich ein so hoher Gehalt an carbonylhaltigen Aktivatoren vorhanden sein wird, wie im Augenblicke der Saftbereitung zur Verfügung stand. Bei der Verwendung lebender Objekte kann dagegen durch Proteinabbau dauernd ein α-Ketosäurengemisch entstehen und durch die Carboxylase-Tätigkeit dann ständig ein Aldehydspiegel aufrecht erhalten werden, so daß der Effekt zugefügter aldehydischer Aktivatoren gering oder unbedeutender sein muß für den Fall, daß die Sättigung mit natürlichen Katalysatoren eine maximale oder weitgehende ist.

Trotz dieser ungünstigen Verhältnisse schien es uns aber in Hinsicht auf die biologischen Beziehungen wichtig, den aldehydischen Stimulationseffekt auch auf die Vergärung durch lebende Hefe darzutun. Das gelingt in der Tat bei der Einhaltung bestimmter Verhältnisse zwischen der zu vergärenden Zuckermenge und dem Quantum Hefe, und zwar Oberhefe. Mit anderen Worten heißt dieses: Die natürlichen Aktivatoren kommen in diesem System nicht so übermäßig stark zur Geltung, daß nicht noch die Zulage besonderer Stimulantien einen deutlichen Ausschlag zu geben vermöchte. Bei lebender untergäriger Hefe ist uns die Verwirklichung der Erscheinung bisher nicht gut gelungen; es muß dahingestellt bleiben, ob dieser Umstand mit einem lebhafteren Stoffwechsel der uns zur Verfügung stehenden Hefenrasse zusammenhängt. Die bei frischer Oberhefe erzielte Katalysierung bestand in einer Steigerung bis zu 225% des Normalumsatzes; sie erreichte also naturgemäß nicht die Höhe, wie bei der zellfreien und demzufolge ursprünglich aktivatorärmeren Anordnung.

Andererseits war auch eine Ausdehnung der Versuche auf eine noch größere Anzahl von Aldehyden wünschenswert, um zu einem Urteil darüber zu gelangen, ob der Stimulationseffekt wirklich allgemein der Gruppe — CHO zukommt und welche Eigenschaften das mit ihr

Digitized by Google

verbundene Radikal haben darf, ohne daß das Aktivierungsvermögen erlischt.

Wir haben folgende Aldehyde neu geprüft bzw. verglichen:

Aliphatische Aldehyde: Formaldehyd, Acetaldehyd, Oenanthol, Octylaldehyd, Decylaldehyd, Undecylaldehyd, Duodecylaldehyd und Stearinaldehyd.

Aminoaldehyde: Aminoacetaldehyd, d-Glucosamin.

Oxyaldehyde: Glycerinaldehyd, d- und l-Arabinose, l-Xylose, Rhamnose, d-Galaktose, α-Glucoheptose, Milchzucker.

Halogenaldehyde: Monochloracetaldehyd, Bromalhydrat, Butylchloralhydrat (α-α,-β-Trichlorbutylaldehydhydrat).

Ungesättigte Aldehyde: Crotonaldehyd, α-β-Hexylenaldehyd.

Aromatische Aldehyde: Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd, Toluylaldehyde, (o-, m- u. p-) Nitrobenzaldehyde (o-, m- u. p-), p-Dimethylaminobenzaldehyd.

Dioxyaldehyde: 2,4-Dioxybenzaldehyd (Resorcylaldehyd), 3,4-Dioxybenzaldehyd (Protocatechualdehyd).

Halogenaldehyde: Chlorbenzaldehyde (o-, m- u. p-), m-Brombenzaldehyd.

Aldehydsaures Salz: terephtalaldehydsaures Natrium.

Phenolätheraldehyd: Anisaldehyd.

Ungesättigter Aldehyd: Zimtaldehyd.

Alkaloid: Pelletierin.

Heterozyklischer Aldehyd: Furfurol.

Natürlich vorkommendes Aldehydmaterial: Saft von Birne und Apfel.

Das Ergebnis, das diese vielfachen Prüfungen gehabt haben, scheint uns recht beachtenswert. Wir haben mit 33 weiteren Aldehyden in ihrer Wirkung auf die zellfreie Vergärung bei keinem einzigen der eigentlichen Aldehyde einen Versager erzielt. Selbst der höchste z. Z. bekannte Vertreter der einfachen Aldehyde der Grenzreihe, der Stearinaldehyd $C_{17}H_{35}.CHO$, war voll wirksam, obgleich er nur in Suspension zur Anwendung gelangen konnte, und interessant ist der Vergleich seines Verhaltens mit dem des Anfangsgliedes der Reihe, des Formaldehyds. Die Gegenüberstellung (s. S. 253 u. 254) lehrt, daß der Stearinaldehyd unter Umständen sogar stärker als der Formaldehyd beschleuni-

Digitized by Google

gen kann. Die Halogenaldehyde der aliphatischen und aromatischen Reihe, die doch gewiß körperfremd sind, zeigen regelrechte Stimulationskraft. Ihnen an schließen sich die drei Nitrobenzaldehyde mit gleichem Verhalten. Zu erwähnen ist aus der Reihe der aromatischen Oxyaldehyde besonders der Protocatechualdehyd. Dieser 3,4-Dioxybenzaldehyd ist die Muttersubstanz des Vanillins, des entsprechenden Methylderivates, des m-Methoxy-p-oxy-benzaldehyds; im Gegensatze zu dem Vanillin, mit dem aus bisher ungeklärtem Grunde ein Mißerfolg erzielt war, wirkt der Protocatechualdehyd typisch. Betonen möchten wir auch noch die Leistungsfähigkeit des α-β-Hexylenaldehyds, den Th. Curtius und H. Franzen als einen Bestandteil aller grünen Blätter nachgewiesen haben. Sein fördernder Einfluß auf den Gärungsverlauf ist recht ausgesprochen. Auch der einfachste Vertreter der Aminoaldehyde, bei denen der Aldehydcharakter oft beträchtlich verändert ist, der Aminoacetaldehyd, fiel nicht aus dem Rahmen; dagegen trat bei seinem höheren Homologen, dem d-Glucosamin, die Eignung als Aktivator zurück.

Namentlich verdient das Verhalten der verschiedenen Aldehydzucker, der Aldosen, Beachtung. Sie alle sind (gleich den isomeren Ketosen) als Katalysatoren wirksam. Diese Fähigkeit ist nachgewiesen bei Triose, Pentosen, Methylpentose, Hexosen sowie einer Heptose, ferner bei dem Disaccharid Milchzucker. Da mit den zur Verfügung stehenden Macerationssäften unter den angewendeten Bedingungen weder der Glycerinaldehyd (oder das isomere Dioxyaceton) noch die Galaktose sowie der Milchzucker für sich vergoren oder in Gegenwart von Glucose in die alkoholische Zuckerspaltung einbezogen wurden, so ist die mehrentwickelte Kohlensäure voll auf Konto des zerlegten Traubenzuckers bzw. der Mannose zu setzen. Hier ist zum ersten Male ein Einfluß selbst nicht vergärender Kohlenhydrate auf die alkoholische Spaltung eines vergärbaren Zuckers festgestellt worden. Schließlich haben wir noch an einem natürlichen Rohmaterial den Stimulationseffekt dartun können, und zwar an dem frischen Saft von Apfel und Birne. Unter gleichen Verhältnissen war die Aktivierungskraft des letzteren größer, im Einklange mit der Beobachtung von H. Müller-Thurgau

Digitized by Google

und A. Osterwalder[1]), daß in der Regel der Aldehydgehalt reifer Birnen den der Äpfel übertrifft.

Bisher galten die Aldehyde fast durchweg als Zell- und Fermentgifte. Die mitgeteilten Beobachtungen im Verein mit entsprechenden früheren Feststellungen lehren, daß unzweifelhaft für den Fall der alkoholischen Gärung diese Substanzen die kräftigsten Stimulantien darstellen.

Bei der großen natürlichen Verbreitung der Aldehyde kann man sich wohl nur schwer der Ansicht verschließen, daß ihre Wirkung auf den so ungemein häufigen Vorgang der Zuckerspaltung sich öfter in mehr oder minder ausgeprägtem Maße geltend machen wird. Vielleicht in noch höherem Grade als bei der eigentlichen Gärung dürfte dieses Verhalten bei den Atmungsprozessen eine Rolle spielen; wie wir früher hervorgehoben haben, bestehen zwischen beiden Erscheinungen nicht nur Analogien, sondern experimentelle Beziehungen. Es scheint uns bemerkenswert, daß das erste Produkt der Assimilation, der Formaldehyd, auch einen mächtigen Aktivator für den Dissimilationsvorgang, den Zuckerabbau, darstellt. Und in diesem Zusammenhange muß der Befunde von Th. Curtius und H. Franzen[2]) sowie von Arthur Meyer[3]) gedacht werden, daß die verschiedenen Einschlüsse der Pflanzenzellen, insbesondere auch das Assimilationssekret, erhebliche Quantitäten von Aldehyden enthalten.

Stimulierung heißt im vorliegenden Falle beschleunigter Gärungseintritt, und soweit dieser eine Funktion der Temperatur ist, kann er durch die aldehydische Katalysatorwirkung ersetzt werden. Demnach darf man sich wohl vorstellen, daß dieser Aktivierungsmechanismus ein Vorgang ist, durch den die Pflanzen sich bis zu gewissen Graden unabhängig machen von der Temperatur. Für die Bedeutung der Erscheinung kommt vielleicht noch in Betracht, daß den Vegetabilien nicht die Mittel eines nervösen Apparates für die Steuerung ihrer Atmung zur Ver-

---

[1]) H. Müller-Thurgau u. A. Osterwalder, Landw. Jahrbuch der Schweiz 1915, 404.

[2]) Th. Curtius u. H. Franzen, Ann. 404, 93, 1914.

[3]) A. Meyer, Ber. d. deutsch. botan. Ges. 35, 674, 1918.

Digitized by Google

fügung stehen und daß sie auf einen Modus der chemischen Regulation angewiesen sein dürften.

Belege.

Zu den Versuchen wurden teils Macerationssäfte aus untergärigen Trockenhefen, teils frische Oberhefen verwendet; dabei war die Versuchsanordnung die gleiche wie in der früher veröffentlichten Mitteilung über die allgemeine Stimulationswirkung der Aldehyde (l. c.). In Eudiometern über Quecksilber wurde die Kohlendioxydmenge gemessen, die bei der Vergärung einer 5- oder 6 %igen Zuckerlösung mit der fünffachen Menge Macerationssaft bzw. mit der Suspension der lebenden Hefezellen unter Zusatz der Aldehydlösung entwickelt war. Zur Kontrolle diente dasselbe Gärungsgemisch ohne Zusatz des aldehydischen Aktivators, an dessen Stelle ein gleiches Volumen Wasser oder stark wäßrigen reinsten Alkohols trat.

I. Ansätze mit Hefesäften.

A. Versuche mit frischem Saft[1]) und Glucose- bzw. Mannoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Crotonaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0,8	1,8	3,3	4,8	6,0	7,0	7,7	8,4	8,9

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0	0	0	0	1,3	3,9	5,1	6,2	7,2

[1]) Zumeist wurde Saft aus Münchener Hefe, z. T. auch solcher aus Berliner Unterhefe (Bierhefe des Instituts für Gärungsgewerbe) benutzt; die letztgenannten Fälle sind besonders bezeichnet.

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Crotonaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0,2	0,7	1,9	2,9	3,8	4,4	5,7	6,5	7,3

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1,3	2,0	2,8	3,7

Der Crotonaldehyd beschleunigte deutlich sowohl die Vergärung von Glucose als auch die von Mannose. Daß in gleichen Zeiten bei den Versuchen mit Mannoselösung weniger CO_2 entwickelt wurde, hängt mit der langsameren Angärung dieses Kohlenhydrates zusammen.

B. Versuche mit frischem sowie 24 St. altem Saft und Glucose- bzw. Mannoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Önanthol.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0,5	1,2	3,0	6,3	8,2	9,4

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Undecylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0,4	0,7	1,5	3,3	6,1	7,9

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Duodecylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0,7	1,5	3,3	5,6	7,6	9,0

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-terephtalaldehydsaures Natrium.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0	0,5	1,8	3,6	5,8

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-o-Nitrobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0	1,0	2,2	4,2	6,3

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0	0	1,0	3,2	6,1

7. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Önanthol.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0,2	0,3	0,8	2,0	3,7	5,0

8. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Undecylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0,3	0,5	0,7	1,8	3,9

9. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Duodecylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0,6	1,4	3,2	5,0	6,5

10. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-terephtalaldehydsaures Natrium.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0	0	0	0,8	2,5

Digitized by Google

11. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ m/100-o-Nitrobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0,2	0,3	0,7	1,4	2,5

12. 10,0 ccm Saft (24 Stunden alt),
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0	0	0	0	0	0	1,3

In dieser Versuchsreihe übertrafen Önanthol und Duodecylaldehyd die anderen Aktivatoren deutlich an Stärke, obwohl auch sie beschleunigend wirkten; die Terephtalaldehydsäure verhielt sich ungefähr wie ihre früher[1]) geprüften Isomeren.

C. Versuche mit frischem Saft und Glucose- bzw. Mannoselösung. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/100-Bromalhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	2,0	4,1	6,4	7,6	8,6	9,7	10,3	12,7

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/100-Butylchloralhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	0	0,8	3,9	6,8	8,5	10,0	10,7	13,3

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	0	0	2,0	6,2	8,3	9,8	11,0	14,0

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ m/100-Bromalhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′	180′
	0	0,9	2,2	3,6	10,2	10,2

[1]) Diese Zeitschr. 88, 168, 1918.

Digitized by Google

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Butylchloralhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′	180′
	0	0,2	0,2	4,8	10,1	10,1

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′	180′
	0	0	0	1,3	8,4	9,8

Beide Aldehyde, die als Polyhalogenaldehyde doch gewiß dem Organismus der Hefe fernstehen, stimulierten deutlich die Glucose- wie die Mannosegärung, und zwar beschleunigten sie beide bis zu 2 Stunden lebhaft, während dann die CO_2-Entwicklung hinter der im katalysatorfreien System zurückbleiben kann.

D. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{10}$-Monochloracetaldehyd[1]).

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	4,3	6,2	8,0	9,8	10,7	11,5	12,0	14,4

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Monochloracetaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	4,1	6,2	8,1	9,6	10,2	10,9	11,4	13,2

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	330′
	0	0	0,5	4,0	6,5	9,1	10,4	13,1

[1]) Frisch aus dem Acetal bereitet.

Digitized by Google

D_1. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Mannoselösung. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Monochloracetaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′
	0	0,4	7,5	9,4	11,1

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Chloraldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′
	0	3,2	7,6	9,6	11,4

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Mannoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	90′	120′	150′
	0	0	0,7	7,6	9,1

Der Monochloracetaldehyd beschleunigte demnach die Gärung in beiden Konzentrationen deutlich, die $^m/_{100}$-Lösungen leisteten etwa das gleiche wie die 10mal stärkeren.

E. Versuche mit 2 Tage altem Saft und Glucose- bzw. Mannoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Aminoacetaldehydchlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	1,5	3,8	6,6	8,3	9,3	10,3	10,7	11,1	11,6	11,9	12,0

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Pelletierin[1]).

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	0	0	0	0	1,2	7,3	8,5	9,1	9,5	9,8	9,8

[1]) Dieses Alkaloid ist nach K. Heß und A. Eichel (B. **50**, 1192, 1917) als β-[α-Piperidyl]-propionaldehyd aufzufassen.

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	0	0	0	0	2,4	7,0	8,2	9,1	9,9	10,5	10,8

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-salzsaurer Aminoacetaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	1,2	3,0	6,1	8,2	9,8	11,5	11,5	12,5	12,9	13,2	13,5

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Pelletierin.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	0	0	0	0	0,5	4,2	6,6	8,6	9,5	10,2	10,6

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Mannoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	225′	240′	270′	300′	360′	420′
	0	0	0	0	1,1	6,0	8,2	9,8	10,7	11,5	12,0

Der zu vorstehenden Versuchen angewendete Aminoacetaldehyd wurde aus Aminoacetal nach der Angabe von E. Fischer[1]) dargestellt. Er wirkte stimulierend auf die Gärung, während das Pelletierin (Präparat von Merck) eher einen hemmenden Einfluß ausübte; allerdings stand uns von diesem Alkaloid nur 1 g eines braunen Materials zur Verfügung, über dessen Reinheitsgrad wir nichts aussagen können.

F. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ m-d-Glucosaminchlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′
	0,5	4,5	9,5

[1]) Ber. 26, 92, 1893.

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/10-Glucosaminchlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′
	0,7	6,1	9,2

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′
	1,8	8,2	11,1

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/100-Glucosaminchlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	105′	120′	135′
	0	0,2	0,75	4,3	9,2	11,1	12,0

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	105′	120′	135′
	0	0,2	0,7	2,9	7,9	9,9	11,9

Das d-Glucosamin hemmte die Gärung in der m- und m/10-Lösung. In der m/100-Konzentration wies es dagegen nach 75 Minuten und später einen kleinen Stimulationseffekt auf.

G. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/100-Blätteraldehyd (α,β-Hexylenaldehyd).

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0,6	1,7	3,4	5,1	7,4	8,7	9,7	10,6	11,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m/100-d, l-Glycerinaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0,9	2,4	4,2	5,9	7,6	8,4

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Stearinaldehyd[1]).

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0,5	1,2	2,4	3,9	5,3	7,0	8,0

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Formaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0,3	0,7	4,3	7,1	9,6	10,6	10,7	10,7

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0	0	0,8	2,1	3,7	5,7	6,5

H. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{1000}$-Blätteraldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	1,4	3,4	5,4	7,4	8,5	10,0	10,5

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{1000}$-d,l-Glycerinaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	1,7	4,5	6,7	8,2	9,0	10,3	10,8

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{1000}$-Formaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0,7	2,8	5,2	6,7	8,0	9,4	10,1

[1]) Dieser Aldehyd befand sich wegen seiner Schwerlöslichkeit größtenteils in Suspension.

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{1000}$-Stearinaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0,3	1,5	3,5	5,9	7,2	8,5	9,3

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Formaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0,7	1,8	3,4	5,0	6,3	7,2	8,4	9,0

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Stearinaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	2,0	5,4	7,4	8,7	9,6	10,5	11,0	11,6	12,0

7. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0,3	1,4	2,6	4,8	5,3	7,0	7,4

Den zu den Versuchen der Reihen G. und H. verwendeten α,β-Hexylenaldehyd (Blätteraldehyd) bereiteten wir nach der Vorschrift von Th. Curtius und H. Franzen[1]) aus der m-Nitrobenzhydrazidverbindung, die uns in entgegenkommender Weise von den Herren Professoren Curtius und Franzen zur Verfügung gestellt war. Der rac. Glycerinaldehyd wurde nach den Angaben von A. Wohl und C. Neuberg[2]), der Stearinaldehyd nach dem Verfahren von F. Krafft[3]) gewonnen.

Da es interessant erschien, den Stearinaldehyd als höchsten bekannten Vertreter der Reihe mit dem Anfangsgliede, dem Formaldehyd, in Beziehung zu setzen, so wurde dieser in wechselnden Konzentrationen als Vergleichsobjekt herangezogen. Hierbei ergab sich, daß der Formaldehyd in $^m/_{100}$- wie in $^m/_{1000}$-Konzentration stärker förderte als der Stearinaldehyd, während bei der $^m/_{10}$-Konzentration das Verhältnis sich umkehrte; das war bei der ausgesprochenen physiologischen Wirkung des Formalins zu erwarten.

[1]) A. **390**, 96, 1912.
[2]) B. **33**, 3095, 1900.
[3]) B. **13**, 1413, 1880.

Digitized by Google

Sowohl der Blätteraldehyd als der Glycerinaldehyd wirkt beschleunigend, und zwar in allen drei Konzentrationen. Letzterer verhält sich also wie die jetzt zu behandelnden höheren Zucker.

J. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-l-Xylose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′
	1,7	4,4	7,4

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-l-Xylose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′
	1,5	3,8	7,2

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-l-Arabinose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′
	1,5	3,1	6,0

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-l-Arabinose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′
	0,9	2,1	4,3

5. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′
	0,4	1,0	3,1

Die Pentosen übten deutlich einen anregenden Einfluß aus.

Digitized by Google

K. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.
Temperatur 15°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Rhamnose.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	1,5	3,5	4,8	5,5

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Rhamnose.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	0,7	1,2	2,4	3,4

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	0,7	1,5	2,5	3,4

Die Rhamnose wirkte in der m-Konzentration stimulierend, während die $^m/_{10}$-Konzentration dafür zu schwach war.

L. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-d-Galaktose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	195′
	1,3	3,5	4,9	5,7	6,4	7,0	8,1

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-d-Galaktose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	195′
	1,1	2,7	3,7	4,4	4,9	5,6	6,7

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	195′
	0,8	1,9	3,2	4,3	5,0	6,0	7,0

4. 10,0 ccm Saft,
3,0 „ 5%ige Galaktoselösung.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	195′
	0	0	0	0	0	0	0

(Kontrolle auf etwaige Vergärung der d-Galaktose für sich.)

In der $^m/_{10}$-Konzentration wurde die CO_2-Entwicklung bis zu einem Zeitraume von 2 Stunden durch Galaktose schwach beschleunigt; in molekularer Konzentration war diese selbst durch den Hefensaft nicht vergorene Hexose ein unzweideutiger Aktivator.

M. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-d-Sorbose.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0,9	2,3	4,1	5,5	6,5	7,2

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Sorbose.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0,3	0,8	1,8	3,3	5,0	5,7

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Milchzucker.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0	0,3	1,4	2,6	4,2	5,2

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0	0	0,3	1,3	2,4	3,2

Die Sorbose ist, obgleich zu den Ketonen zählend (siehe folg. Mitteilung), wegen ihrer Zugehörigkeit zu den Zuckern hier angeführt. Sie übte in beiden Konzentrationen ersichtlich einen gärungsfördernden Einfluß aus, auch der Milchzucker aktivierte.

N. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-α-Glucoheptose.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0,5	1,4	3,2	4,1	8,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-α-Glucoheptose.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0,3	1,2	3,4	4,7	8,0

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0	0,9	2,9	3,6	7,1

Auch hier war die Stimulation stark genug, um auch noch bei der $^m/_{10}$-Konzentration des 7-Kohlenstoffzuckers erkennbar zu sein.

Digitized by Google

Die Fähigkeit selbst nicht gärender Zucker, die alkoholische Spaltung der Glucose zu fördern, ist so auffallend, daß wir es nicht unterließen, uns von der in den angeführten Versuchen zutage getretenen Konstanz der Erscheinungen auch dadurch Gewißheit zu verschaffen, daß wir als zymatisches Agens noch den Saft aus einem anderen Hefenmaterial verwendeten und die Konzentration der zu vergärenden Zuckerart variierten.

Zu den Ansätzen der Serien G. bis N. haben Säfte aus Münchener Trockenhefe gedient, und zwar solche von Hefen aus den Jahren 1913, 1914 und 1916. Eine Wiederholung mit Säften aus Berliner Unterhefe, Bierhefe U des Instituts für Gärungsgewerbe, die im Jahre 1918 getrocknet war, führte zu den gleichen Ergebnissen. Auch auf die Umsetzung der Mannose erstreckt sich der Einfluß.

O. Versuche mit Saft aus Berliner Hefe und Traubenzucker.

Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 6%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Rhamnose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,0	3,1	4,7	6,1	7,3	8,4

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 6%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Galaktose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,9	2,6	4,8	6,4	7,5	8,7

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 6%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Sorbose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,2	3,6	5,2	6,6	7,7	9,1

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 6%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Milchzucker.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,1	2,6	4,0	5,5	6,8	8,7

Digitized by Google

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6 %ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,1	1,2	3,5	5,3	6,7	8,3

O_1. Versuche mit Saft aus Berliner Hefe und Traubenzucker.
Temperatur 17,5°,

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6 %ige Glucoselösung,
1,0 „ m-d-Arabinose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,1	3,2	4,7	6,3	7,5	9,2

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6 %ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Xylose.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,2	3,1	5,2	6,5	7,6	9,2

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6 %ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,3	1,5	3,8	5,6	6,7	8,1

P. Versuche mit Saft aus Berliner Hefe und Mannose.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6 %ige Mannoselösung,
1,0 „ m-l-Arabinose.

Entw. ccm CO_2 nach	4h	4 1/4h	4 3/4h	5h	5 1/4h	5 1/2h	5 3/4h
	0,4	1,0	3,1	4,1	5,2	6,2	7,0

6h	6 1/2h	7h	7 1/4h	7 1/2h	7 3/4h	8 1/4h	8 3/4h
7,7	8,5	9,2	9,4	10,0	10,2	11,0	11,3

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6%ige Mannoselösung,
1,0 „ m-Xylose.

Entw. ccm CO_2 nach	4^h	$4^1/_4{}^h$	$4^3/_4{}^h$	5^h	$5^1/_4{}^h$	$5^1/_2{}^h$	$5^3/_4{}^h$
	0,7	1,5	3,2	4,0	4,7	5,4	6,1

6^h	$6^1/_2{}^h$	7^h	$7^1/_4{}^h$	$7^1/_2{}^h$	$7^3/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$8^3/_4{}^h$
6,6	7,5	8,3	8,8	9,2	9,9	10,7	11,2

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6%ige Mannoselösung,
1,0 „ m-Galaktose.

Entw. ccm CO_2 nach	4^h	$4^1/_4{}^h$	$4^3/_4{}^h$	5^h	$5^1/_4{}^h$	$5^1/_2{}^h$	$5^3/_4{}^h$
	0,8	1,8	3,5	4,2	5,1	5,8	6,6

6^h	$6^1/_2{}^h$	7^h	$7^1/_4{}^h$	$7^1/_2{}^h$	$7^3/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$8^3/_4{}^h$
7,1	7,8	8,6	9,0	9,4	9,8	10,2	10,6

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6%ige Mannoselösung,
1,0 „ m-Sorbose.

Entw. ccm CO_2 nach	4^h	$4^1/_4{}^h$	$4^3/_4{}^h$	5^h	$5^1/_4{}^h$	$5^1/_2{}^h$	$5^3/_4{}^h$
	1,1	2,1	4,3	5,2	6,0	6,8	7,4

6^h	$6^1/_2{}^h$	7^h	$7^1/_4{}^h$	$7^1/_2{}^h$	$7^3/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$8^3/_4{}^h$
8,0	8,9	9,7	10,1	10,4	10,8	11,3	11,5

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 6%ige Mannoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	4^h	$4^1/_4{}^h$	$4^3/_4{}^h$	5^h	$5^1/_4{}^h$	$5^1/_2{}^h$	$5^3/_4{}^h$
	0,2	0,4	1,5	2,7	3,6	4,4	5,2

6^h	$6^1/_2{}^h$	7^h	$7^1/_4{}^h$	$7^1/_2{}^h$	$7^3/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$8^3/_4{}^h$
5,9	7,0	8,0	8,4	8,8	9,4	10,2	10,9

Man gelangt also zu dem Schlusse, daß die Stimmulationskraft nicht vergärbarer Zuckerarten auf die Umsetzung des Traubenzuckers und der Mannose durch Hefensäfte allgemein zur Geltung kommt.

Hervorheben möchten wir, daß sowohl die natürliche l-Arabinose als die synthetische d-Form sich als wirksam er-

Digitized by Google

wiesen haben. Andere Antipodenpaare sollen noch geprüft werden.

Es ist gleichfalls Gegenstand weiterer Untersuchungen, ob der Einfluß der gärungsunfähigen Kohlenhydrate stark genug ist, auch die Vergärung der Zymohexosen mittels lebender Zellen zu katalysieren.

Q. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{10}$-o-Toluylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	1,0	2,1	3,6	5,0	6,2	7,0	7,6

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-m-Toluylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	1,1	3,2	5,0	6,5	7,6	8,5	9,3	10,1

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-p-Toluylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	2,8	5,4	7,3	8,6	9,5	10,3	10,9	11,5

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Protocatechualdehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	0,8	2,0	4,3	6,3	7,8	8,7	9,7

5. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Resorcylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	0	0,9	2,7	5,2	7,1	8,3	9,5

Digitized by Google

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	0	1,0	2,7	4,7	6,2	7,1	7,8

Beim Übergang zur aromatischen Reihe ändern sich die Verhältnisse nicht.

Der o-Toluylaldehyd beschleunigte anfangs die CO_2-Entwicklung, nach $2^1/_4$ Stunden glich sie sich mit der in der aktivatorlosen Kontrolle aus, während die m- und p-Verbindung anhaltender stimulierten. Der Protocatechualdehyd aktivierte die Gärung im Gegensatz zu seinem Methylderivat, dem Vanillin, das in der schon früher erwähnten Mitteilung von C. Neuberg (l. c.) als einziger Versager festgestellt worden war.

R. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-p-Dimethylaminobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′
	0,2	0,3	2,1

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′
	1,8	8,2	11,1

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-p-Dimethylaminobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	105′	120′	135′
	0	0,2	0,7	2,9	8,6	10,8	11,7

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	105′	120′	135′
	0	0,2	0,7	2,7	7,9	9,9	11,0

Digitized by Google

Bei Zusatz des Aktivators in $^{m}/_{10}$-Konzentration wurde die CO_2-Entwicklung verzögert, während in Anwesenheit der $^{m}/_{100}$-Lösung allmählich eine unbedeutende Beschleunigung der Gärung eintrat. Das Verhalten dieses aromatischen Aminoaldehyds steht im Einlange mit seiner großen Reaktionsfähigkeit, die ihn wohl auch zu Kondensationen mit den Bestandteilen des Hefensaftes befähigt.

8. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-o-Nitrobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	2,8	6,5	8,9	11,5	12,5	13,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-p-Nitrobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	2,9	5,3	7,4	9,7	10,8	11,2

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-m-Nitrobenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	2,3	5,5	8,0	10,7	11,9	12,5

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	15′	45′	60′	75′	90′	105′	120′
	0	0,2	0,7	2,9	7,9	9,9	11,0

Alle drei Nitrobenzaldehyde weisen deutlich Katalysatoreigenschaften auf. Die o-Verbindung beschleunigte am stärksten, während bei der p-Verbindung die CO_2-Entwicklung zwar ebenso kräftig einsetzte, aber bereits nach 1 Stunde etwas zurückblieb; sie wurde nach dieser Zeit überholt in dem System, in dem die m-Verbindung tätig war.

Digitized by Google

T. Versuche mit frischem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-o-Chlorbenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	1,0	2,0	3,5	5,0	6,2	7,0	7,6	7,9

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-m-Chlorbenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	1,6	3,5	5,3	6,8	7,7	8,3	9,0	9,1

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-p-Chlorbenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0,6	3,0	5,6	7,0	8,0	8,8	9,4	10,0	10,3

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-m-Brombenzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	1,1	2,8	4,7	6,2	7,4	8,3	9,0	9,2

5. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	30′	45′	60′	75′	90′	105′	120′	135′	150′	165′
	0	0	0	0	1,2	2,9	4,3	5,3	6,0	6,4

Sämtliche Halogenderivate des Benzaldehyds äußerten also den Stimulationseffekt.

U. Versuche mit 24 Stunden altem Saft und Glucoselösung.

Temperatur 14°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Birnensaft.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0,6	2,4	4,4	7,1	8,1	8,6

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Apfelsaft.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0,8	2,6	5,2	6,1	6,8

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	0,8	1,6	2,4

Zu diesen Versuchen wurden je 5 g Birne („Gute Luise") und Apfel („Landsberger Renette") mit 20 ccm Wasser 14 Stunden maceriert; je 1 ccm des filtrierten Extraktes wurde dann dem Gärgemisch zugesetzt. Da beide Früchte bekanntermaßen Aldehyd enthalten, so wirkte ihr Auszug aktivierend, und zwar übertraf der Birnensaft den Apfelsaft.

II. Ansätze mit lebender Hefe.

Obwohl bei den Gärungsversuchen, zu denen anstatt des Macerationssaftes lebende Hefe verwendet wurde, die Verhältnisse aus den zuvor (s. S. 241) auseinandergesetzten Gründen weniger günstig lagen, so wurden doch bei Wahl geeigneter Konzentrationsverhältnisse positive Ergebnisse erzielt. Wir fanden, daß eine gleichmäßige Aufschwemmung von 2 bis 2,5 g obergäriger Hefe (Rasse M des Instituts für Gärungsgewerbe in Berlin) in 100 ccm Wasser ein geeignetes Zellenmaterial bildet. Es wurden je 10,0 ccm dieser stets frisch bereiteten Hefensuspension mit 5,0 ccm 5 %iger Glucoselösung unter Zusatz von 1,0 ccm Aktivatorlösung angestellt.

Für diese Versuche wählten wir die gut wirksamen Aldehyde Anisaldehyd, Azetaldehyd, Benzaldehyd, Crotonaldehyd, Decylaldehyd, Furfurol, Octylaldehyd, Önanthol und Phenylacetaldehyd.

Überall ist der Effekt deutlich und bei dieser Anordnung jedenfalls beträchtlich größer als der kaum nachzuweisende Einfluß, den am Azetaldehyd früher einmal H. Euler und J. Sahlén[1]) sahen bei Versuchen

[1]) H. Euler und J. Sahlén, Zeitschr. f. Gärungsphysiol. 3, 231, 1913.

Digitized by Google

über die Reizwirkung organischer Protoplasmagifte. Diese Autoren haben die Anschauung ausgesprochen, daß jene Stoffe auf dem Wege über die Zellfunktionen tätig sind, indem mit der erhöhten Produktion von Schutzstoffen oder Oxydationsmitteln eine allgemeine Steigerung der Lebensprozesse verknüpft sei. Diese Erklärung, die dem Weigertschen Theorem der Überproduktion gewissermaßen entspräche, kann man jedenfalls für die bedeutenden Stimulierungen von zellfreien Gärungen durch die Aldehyde kaum heranziehen; diese sind von ganz anderer Größenordnung. Aktivierungen dürften auf verschiedenen Wegen zustande kommen.

A. Versuche mit frischer Hefe (2 : 100) und Glucoselösung. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
   5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Crotonaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	4h	8h
	1,5	10,6

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
   5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	4h	8h
	0,9	8,5

B. Versuche mit 8 Tage alter Hefe (2,5 : 100) und Glucoselösung. Temperatur 14°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
   5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Önanthol.

Entw. ccm CO_2 nach	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h
	0,2	0,7	2,4	5,4	10,0	13,3	15,3	17,9

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
   5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Acetaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h
	0,2	0,7	2,8	5,4	10,0	12,4	16,4	18,8	36,6	36,4

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h	10 h
	0,1	0,4	1,8	4,4	8,7	11,7	14,7	17,8	37,2	38,4

C. Versuche mit frischer Hefe (2 : 100) und Glucoselösung. Temperatur 13°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Furfurol.

Entw. ccm CO_2 nach	1½ h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	11 h	20½ h	24½ h
	0,2	1,2	2,9	4,5	7,0	8,7	11,8	15,8	25,2	28,3

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Anisaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	1½ h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	11 h	20½ h	24½ h
	0,2	1,5	3,2	5,1	7,5	9,5	12,6	16,3	25,7	27,9

3. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	1½ h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	11 h	20½ h	24½ h
	0,15	1,0	2,6	4,1	5,9	7,3	9,8	14,2	22,9	25,1

In den Serien II. A, B und C erwiesen sich die Aldehyde als Aktivatoren auch für die Vergärung mit lebender Hefe; deren Zustand — ob frisch oder 1 Woche alt — spielte dabei keine erhebliche Rolle.

D. Versuche mit 5 Tage alter Hefe (2,5 : 100) und Glucoselösung. Temperatur 12°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Zimtaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	2½ h	6½ h	7½ h	8½ h	23½ h
	0,2	2,7	4,7	5,8	27,0

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	$2^1/_2{}^h$	$6^1/_2{}^h$	$7^1/_2{}^h$	$8^1/_2{}^h$	$23^1/_2{}^h$
	0,2	4,5	6,2	7,6	27,0

Vorstehende Versuchsreihe lehrt, daß die Verhältnisse bei lebenden Hefen diffiziler sind; der Zimtaldehyd übte hier nämlich eine hemmende Wirkung aus, während er die zellfreie Gärung katalysiert[1]).

E. Versuche mit 7 Tage alter Hefe (2:100) und Glucoselösung. Temperatur 13,5°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Benzaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,9	2,8	5,6	8,5	11,2	14,1	17,7	22,5	32,8

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Phenylacetaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,9	2,7	6,2	8,9	11,5	13,6	16,6	21,7	32,8

3. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,5	2,0	4,5	7,8	10,8	13,3	16,7	21,5	32,6

Die beiden aromatischen Aldehyde beschleunigten die Vergärung durch lebende Hefe.

F. Versuche mit 8 Tage alter Hefe (2:100) und Glucoselösung. Temperatur 13°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5 %ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Octylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,9	1,9	5,1	7,8	10,5	13,0	16,0	19,4	32,1

[1]) Vgl. C. Neuberg, diese Zeitschr. 88, 158, 1918.

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Decylaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,7	1,9	5,1	7,8	10,4	12,7	15,9	18,9	32,1

3. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	2^h	$3^1/_4{}^h$	$4^1/_4{}^h$	$5^1/_4{}^h$	$6^1/_4{}^h$	$7^1/_4{}^h$	$8^1/_4{}^h$	$10^1/_4{}^h$	$21^1/_4{}^h$
	0,4	1,7	4,3	7,4	10,3	13,0	16,7	20,6	33,1

Octyl- und Decylaldehyd förderten die Umsetzung bis zu $6^1/_4$ Stunden; dann überholte die CO_2-Entwicklung im Kontrollversuche die der aktivatorhaltigen Gemische.

G. Versuche mit frischer Hefe (2,5 : 100) und Glucoselösung. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Önanthol.

Entw. ccm CO_2 nach	1^h	$1^1/_2{}^h$	2^h	$2^1/_2{}^h$	3^h	$3^1/_2{}^h$
	0,4	4,1	8,3	10,6	12,8	15,2
	4^h	$4^1/_2{}^h$	5^h	$5^1/_2{}^h$	$8^1/_2{}^h$	$22^1/_2{}^h$
	17,5	18,3	20,7	22,6	32,2	39,4

2. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Anisaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	1^h	$1^1/_2{}^h$	2^h	$2^1/_2{}^h$	3^h	$3^1/_2{}^h$
	0,4	3,3	7,7	9,8	12,4	15,0
	4^h	$4^1/_2{}^h$	5^h	$5^1/_2{}^h$	$8^1/_2{}^h$	$22^1/_2{}^h$
	18,1	19,6	21,7	23,5	32,3	40,2

3. 10,0 ccm Hefensuspension,
5,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	1^h	$1^1/_2{}^h$	2^h	$2^1/_2{}^h$	3^h	$3^1/_2{}^h$
	0,3	1,4	4,7	6,6	9,3	11,8
	4^h	$4^1/_2{}^h$	5^h	$5^1/_2{}^h$	$8^1/_2{}^h$	$22^1/_2{}^h$
	15,0	16,7	19,0	21,3	31,2	42,9

Digitized by Google

Hier beschleunigte das Önanthol anfangs am stärksten, nach 4 Stunden wurde jedoch seine Wirkung vom Anisaldehyd übertroffen.

Als ein Ergebnis der mannigfach variierten Versuche mit nunmehr 71 Aldehyden kann gelten, daß die Fähigkeit zur Stimulierung der alkoholischen Gärung eine allgemeine Eigenschaft der Aldehydgruppe ist. Die Natur des Radikals, das mit dem Rest CHO verbunden ist, übt dabei keinen wesentlichen Einfluß aus. Die Zuckerspaltung durch lebende Hefe und die zellfreie Vergärung werden grundsätzlich in gleicher Weise angeregt.

Wir haben die früher bis zum Zehneraldehyd reichende Erfahrung mit den fortlaufenden Gliedern der Paraffinreihe bis zu den Vertretern mit 11, 12 und 18 Kohlenstoffatomen im Molekül ausgedehnt, aromatische, fettaromatische, zyklische und heterozyklische Aldehyde herangezogen und ihre allerverschiedensten Abkömmlinge, wie die Halogen-, Nitro-, Oxy- und Aminoderivate, geprüft. Einfach und mehrmals ungesättigte Vertreter befinden sich darunter, Phenolaldehyde und Aldehydsäuren, Dialdehyde und Ketonaldehyde, natürlich vorkommende und sicherlich zellfremde Bestandteile. Sie besitzen teils ausgesprochene Wasserlöslichkeit, teils lipotropen Charakter und weisen beide Eigenschaften in verschiedensten Graden auf. Es wechseln Aldehyde mit großer Neigung zur Autoxydation, wie Benzaldehyd oder Valeraldehyd, mit beständigen Gebilden, wie den Aldehydzuckern ab, Substanzen von hoher Reaktionsfähigkeit, wie Formalin, Glyoxal und Methylglyoxal, mit dem trägen und beständigen Stearinaldehyd. Neben starken Protoplasma- und Fermentgiften, wie Formaldehyd, Crotonaldehyd, Chloracetaldehyd und Chloralhydrat, stehen die milder wirkenden Substanzen wie Aldol, Benzaldehyd, Anisaldehyd und Furfurol. Letzteres leitet zu den Polyoxyaldehyden, den physiologisch indifferenten Zuckerarten, hinüber. Zwar fördern letztere im allgemeinen nur bei höheren Konzentrationen, aber man darf auch nicht vergessen, daß manche typische Aldehydeigenschaften bei den Zuckern verkümmert sind. Das Aktivierungsvermögen kommt den Aldosen der verschiedensten Reihen, Triosen bis Heptosen sowie Disacchariden zu, und geht auch den amidierten Zuckern

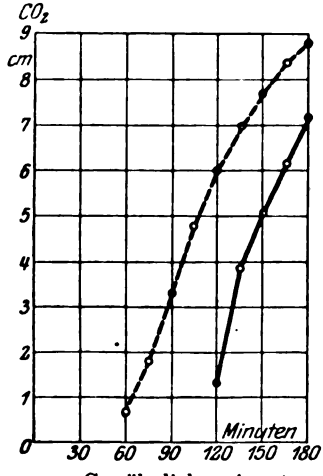
Digitized by Google

nicht ab. Das katalysierende Quantum derartig sich betätigender, selbst nicht gärungsfähiger Kohlenhydrate kann dabei immer noch hinter der Menge des gärbaren und in seiner Umsetzung beschleunigten Zuckers zurückbleiben. Im allgemeinen erstreckt sich der Einfluß der Aldehyde auf die zellfreie Gärung wie auf die mit lebender Hefe; in ihrer Wirkung auf beide Arten der Vergärung scheint kein Unterschied der Sache nach, sondern nur ein solcher dem Umfange nach zu bestehen. Über das Wesen der aldehydischen Aktivatorwirkung machen wir im Zusammenhange mit Untersuchungen über andere Katalysatoren[1]) in der folgenden Mitteilung einige Angaben.

Trotz aller Verschiedenheiten der physikalischen Eigenschaften, der Reaktionsfähigkeit und der biologischen Wertigkeit der Aldehyde ist allen gemeinsam der COH-Rest und der Stimulationseffekt.

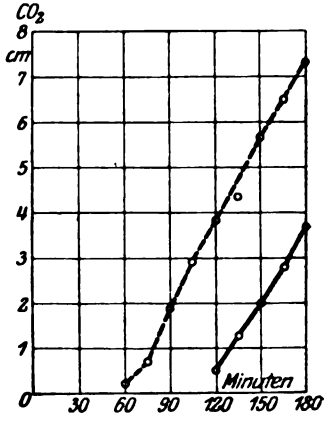
Die Verhältnisse kommen übersichtlich auch an der Hand figürlicher Darstellungen zum Ausdruck. Wir geben nachstehend Kurvenzeichnungen für verschiedene typische Katalysatoren aus der Aldehydgruppe.

Kurve 1.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Crotonaldehyd.



——— Gewöhnlicher Ansatz.
----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche A. 1 u. 2. S. 245.)

Kurve 2.
Stimulation einer Gärung von Mannose durch Crotonaldehyd.

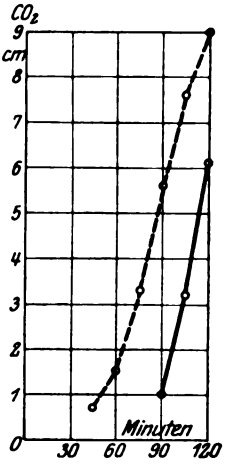


——— Gewöhnlicher Ansatz.
----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche A. 3 u. 4. S. 246.)

[1]) C. Neuberg und M. Ehrlich, diese Zeitschr. **101**, 276, 1919/1920

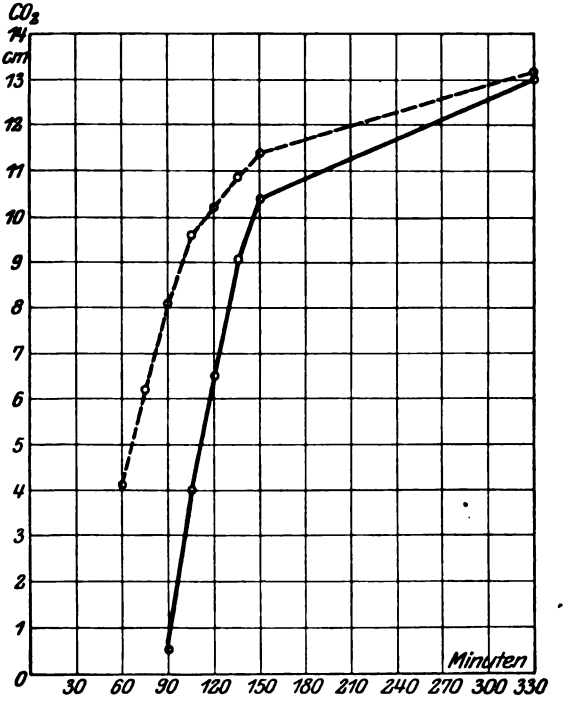
Digitized by Google

Kurve 3.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Duodecylaldehyd.



——— Gewöhnlicher Ansatz.
– – – – – Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche B. 3 u. 6. S. 246/247.)

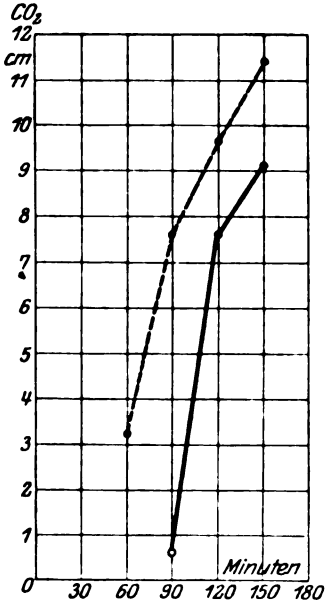
Kurve 4. Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Monochloracetaldehyd.



——— Gewöhnlicher Ansatz. ----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche D. 2 u. 3. S. 249.)

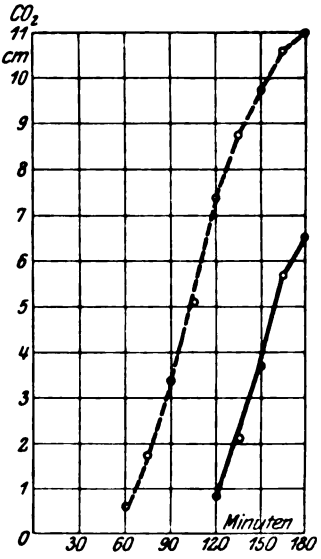
Digitized by Google

Kurve 5.
Stimulation einer Gärung von Mannose durch Monochloracetaldehyd.



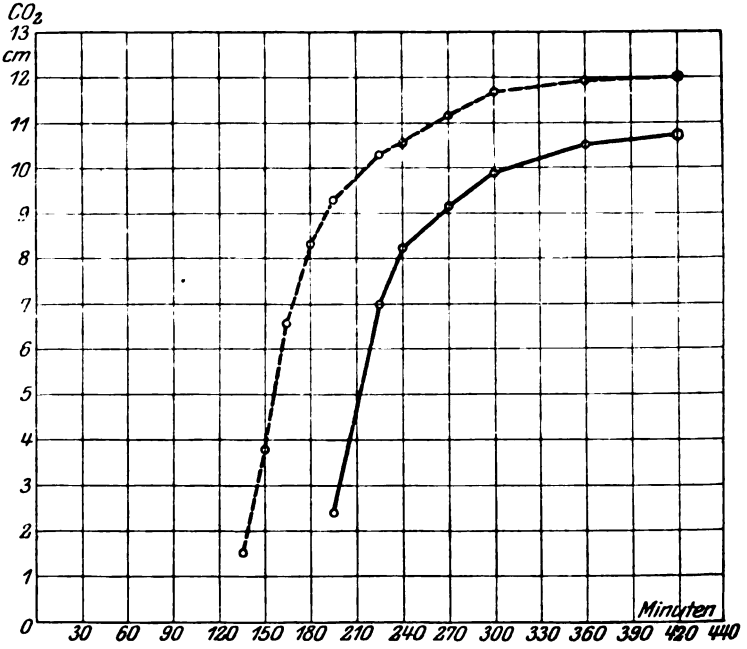
——— Gewöhnlicher Ansatz.
– – – – – Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche D_1. 2 u. 3. S. 250.)

Kurve 7. Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Blätteraldehyd (α,β-Hexylenaldehyd).



——— Gewöhnlicher Ansatz.
– – – – – Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche G. 1 u. 5. S. 252/253.)

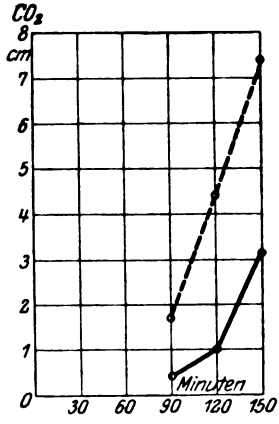
Kurve 6. Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Aminoacetaldehyd-chlorhydrat.



——— Gewöhnlicher Ansatz. – – – – – Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche E. 1 u. 3. S. 250/251.)

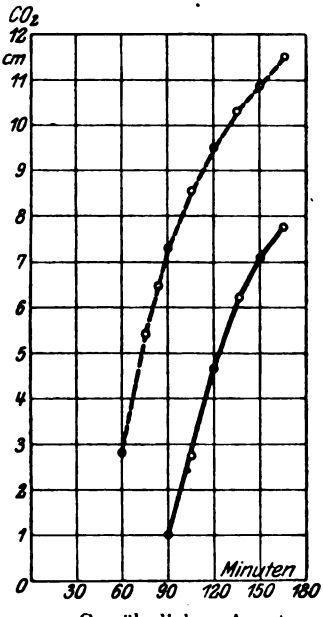
Digitized by Google

Kurve 8.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Xylose.



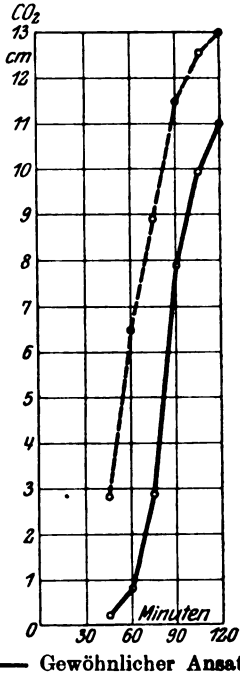
——— Gewöhnlicher Ansatz.
----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche J. 1. u. 5. S. 255.)

Kurve 9. Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch p-Toluylaldehyd.



——— Gewöhnlicher Ansatz.
----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche Q. 3 u. 6. S. 262/263.)

Kurve 10. Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch o-Nitrobenzaldehyd.



——— Gewöhnlicher Ansatz.
——— Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche S. 1 u. 4. S. 264.)

Digitized by Google

Über die Beziehungen der phytochemisch reduzierbaren Substanzen zum Vorgange der alkoholischen Gärung und über die Natur der Aktivatorwirkung.

Von

Carl Neuberg und **Marta Ehrlich.**

(Aus der chemischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie, Berlin-Dahlem.)

Mit 9 Figuren im Text.

Sucht man sich eine Vorstellung von der in früheren Mitteilungen beschriebenen allgemeinen Stimulationswirkung der Aldehyde[1]) auf den Vorgang der alkoholischen Zuckerspaltung zu machen, so deutet der den geprüften und wirksam befundenen Substanzen gemeinsame Rest, eben die Gruppe —CHO, auf die mögliche Funktion hin. Nach ausgedehnten Untersuchungen über die phytochemische Reduktion, von denen wir wiederholt in den Jahren 1911 bis 1919 berichtet haben, erfahren nämlich die Aldehyde in Berührung mit gärenden Zuckerlösungen eine Veränderung, die darin besteht, daß sie zu den entsprechenden Alkoholen hydriert werden. Diese Überführung ist ein wahrer Reduktionsprozeß insofern, als sie sich nicht nach dem Schema der Cannizzaroschen Reaktion vollzieht, bei der durch Disproportionierung zweier Moleküle Aldehyd das eine reduziert und das andere zur zugehörigen Säure oxydiert wird. Die Reduktion kommt vielmehr allem Anscheine nach auf Kosten des zerfallenden Zuckers zustande, und zwar dadurch, daß die zugesetzten Aldehyde mit dem im normalen Gärungsvorgange intermediär gebildeten Acetaldehyd einen Wettbewerb um den „Gärungs-

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. **88**, 145, 1918; C. Neuberg und M. Ehrlich, diese Zeitschr. **101**, 239, 1919/20.

Digitized by Google

wasserstoff" aufnehmen, der für gewöhnlich die Reduktion des Acetaldehyds zu Äthylalkohol als Schlußvorgang besorgt. Auf diese Erklärung verwiesen die Befunde einer verstärkten Menge von Acetaldehyd bzw. von Produkten seiner weiteren Umwandlung bei den phytochemischen Reduktionen. Galt früher der bei der normalen Gärung auftretende Acetaldehyd für ein Erzeugnis sekundärer Oxydation des zuvor gebildeten Weingeistes, so hat man in der massenhaften Produktion von Acetaldehyd unter unzweifelhaft anaeroben Bedingungen jetzt einen sicheren Beweis für die primäre Entstehung des Acetaldehyds. Weiter haben Untersuchungen von C. Neuberg und J. Hirsch[1]) gezeigt, daß bei normaler Gärung konstant ein Aldehydspiegel im Gärgut aufrecht erhalten wird. Hier sieht man also, daß die Hefe trotz der bewunderungswürdigen Korrelation, mit der Oxydations- und Reduktionsvorgänge beim Zuckerumsatz ineinander greifen, eine bestimmte Konzentration von Acetaldehyd sich dauernd schafft und bewahrt. Die Konstanz dieser Erscheinung weist auf eine biochemische Bedeutung hin. Man gewinnt geradezu den Eindruck, daß dieses Quantum, so gering es ist, benötigt wird, um den komplizierten Mechanismus des Kohlenhydratabbaus in Gang zu setzen und darin zu belassen. Man kann sich nun durchaus vorstellen, daß zu Beginn der Gärung, wo dieser Aldehydstand noch nicht existiert und von der Hefe erst durch den Gärakt erzeugt werden muß, zugefügte Aldehyde beschleunigend wirken. Da der Acetaldehyd der gewöhnliche Acceptor für den „Gärungswasserstoff" ist, so könnten die anderen Aldehyde, die ja auch reduzierbar sind, gewissermaßen an seine Stelle als Empfänger treten. Man darf wohl auch in Betracht ziehen, daß sie die normale Dehydrierung zur Brenztraubensäurestufe eben durch Aufnahme der dabei disponibel werdenden Wasserstoffatome einleiten. Diese Anschauung würde auf das beste übereinstimmen mit der früher festgestellten Fähigkeit der α-Ketosäuren und der durch die Carboxylasetätigkeit aus ihnen erzeugten Aldehyde, bestimmte kofermentartige Eigenschaften zu entfalten.

Lag dieser Auffassung vom Wesen der Aldehyd-

[1]) C. Neuberg und J. Hirsch, diese Zeitschr. **100**, 304, 1919.

Digitized by Google

wirkung eine Berechtigung zugrunde, so mußten auch andere hydrierbare Verbindungen ähnliche stimulierende Wirkungen beim Gärungsvorgange äußern. Inzwischen ist nun von C. Neuberg mit A. Lewite sowie F. F. Nord festgestellt worden, daß die den Aldehyden verwandten Carbonylverbindungen Ketone und Diketone phytochemisch reduzierbar sind und die entsprechenden ein- bzw. mehrwertigen Carbinole liefern[1]). Freilich vollzieht die Hefe die Hydrierung der Ketone nur schwieriger und unvollständiger als die der isomeren Aldehyde. Sie braucht einerseits mehr Zeit für diese Umwandlung und führt sie andererseits auch nur in geringerem Umfange herbei. Während z. B. aus Aldehyden in 3 bis 4 Tagen mehr als 80% des entsprechenden primären Alkohols von gärender Hefe erzeugt werden, bringt diese in etwa 2 Wochen aus Ketonen nur ca. 10% sekundären Alkohol hervor. Allerdings bestehen zwischen den einzelnen Ketonen Unterschiede; vermutlich ist ihr Bau von Bedeutung für die Angreifbarkeit durch die Hefe. Die allereinfachsten Ketone, das Aceton und einige der nächsten Homologen, werden nicht leicht und nur ganz unvollständig von gärender Hefe reduziert, und damit dürfte es zusammenhängen, daß gerade bei diesen Carbonylverbindungen in praxi kein Stimulationsvermögen konstatiert werden kann.

Bei einer Ausdehnung der Versuche auf eine größere Reihe von Ketonen haben wir nun auch tatsächlich den vermuteten Aktivierungseffekt erzielt. Geprüft wurden folgende Ketone:

Aliphatische Ketone: Methyläthylketon, Methylpropylketon, Pinacolin (Methyl-tertiär-butylketon), Methylhexylketon, Methylnonylketon, Diäthylketon.

Halogenketon: α-Dichloraceton.

Ungesättigte Ketone: Methylheptenon, Mesityloxyd.

Ketonalkohol: Acetol.

Ketosen: Dioxyaceton, Sorbose.

Diketon: Diacetyl.

Aromatische Ketone: Phenylmethylketon, p-Methylacetophenon, Phenyläthylketon, Benzophenon.

[1]) C. Neuberg und A. Lewite, diese Zeitschr. **91**, 257, 1918; C. Neuberg und F. F. Nord, Ber. **52**, 2237 u. 2248, 1919.

Digitized by Google

Diketon: Benzil.

Zyklische Ketone: Zyklohexanon, Jonon, Menthon, d-Carvon, l-Carvon, Fenchon, Thujon, Pulegon, l-Campher, d-Campherchinon, Acridon, Furoin.

Die besten Effekte beobachteten wir bei den komplizierten Vertretern dieser Gruppen, so beim Jonon, Fenchon, Campher, bei den zwei Carvonen sowie beim Furoin. Auch das Diketon Diacetyl erwies sich als ein beachtenswerter Aktivator. Von optischen Antipoden waren beide Formen wirksam. So deutlich die Ausschläge auch sind, so erreichten sie doch nicht die Stärke wie bei den Aldehyden. Zwei Ketone aus der Zuckerreihe, das Dioxyaceton und die Sorbose, zeigten beträchtliche Stimulationskraft. Von einer anderen, allerdings selbst vergärbaren Ketose, der Fructose, ist übrigens ein beschleunigender Einfluß auf die alkoholische Spaltung des Traubenzuckers schon früher beschrieben.

Die phytochemische Reduktion ist nun aber auch bei anderen Körperklassen verwirklicht worden, so bei den aliphatischen und aromatischen Nitrokörpern[1]), beim Natriumthiosulfat[2]) sowie bei den Thioaldehyden[3]) und Disulfiden[4]). War also der Gedanke an den Zusammenhang von phytochemischer Reduzierbarkeit und Stimulationseffekt fruchtbar, so war eine Gärungsbeschleunigung auch durch jene Verbindungen zu erwarten, die nicht zur Reihe der Carbonylkörper zählen, aber reduzierbar sind. In der Tat haben die früheren Untersuchungen mit Thioacetaldehyd[5]) nach dieser Richtung und neue Versuche mit Nitrobenzol, o-Nitrotoluol sowie Nitromethan einerseits, mit Äthyldisulfid, Cystin und unterschwefligsaurem Natrium andererseits zu positiven Ergebnissen geführt.

Die reduzierbaren Gruppen sind es also, denen recht allgemein der Stimulationseffekt eigen ist. Und da sie gleichzeitig ausgesprochene Wasserstoffacceptoren sind, befindet sich nichts mit der Auffassung

---

[1]) C. Neuberg und E. Welde, diese Zeitschr. 60, 472; 67, 18, 1914.

[2]) C. Neuberg und E. Welde, diese Zeitschr. 67, 111, 1914.

[3]) C. Neuberg und F. F. Nord, diese Zeitschr. 67, 46, 1914.

[4]) C. Neuberg und E. Schwenk, diese Zeitschr. 71, 118, 1915. Ber. 47, 2264, 1914.

[5]) C. Neuberg, diese Zeitschr. 88, 150 u. 164, 1918.

Digitized by Google

im Widerspruch, daß eine Beziehung zwischen diesen beiden Funktionen besteht. Weil die nicht aldehydischen Aktivatoren schwerer biologisch reduzierbar sind, so erscheint es verständlich, daß sie unvollkommenere Katalysatoren als die Aldehyde darstellen.

Jüngst hat nun Wo. Ostwald[1]), ausgehend von seinen sehr interessanten Darlegungen über einen Zusammenhang zwischen Osmose und Quellung disperser Systeme, darauf hingewiesen, daß Aldehyde einen Einfluß auf den Hydratationszustand des Zuckers in wäßriger Lösung ausüben könnten, und der Ansicht Ausdruck gegeben, daß die Aldehyde auf dem Umwege über die Solvatation einen gärungsbeschleunigenden Effekt zu äußern vermöchten. Abgesehen davon, daß der Beweis aussteht, daß erhöhte Hydratation eine Stimulation der Gärung bedingt, müßte man also die Annahme machen, daß — außer den geprüften 71 Aldehyden[2]) von denkbar ungleichen physikalischen Qualitäten, darunter die aktivierenden verschiedenen Zuckerarten — auch die Thioaldehyde, die Ketone, Diketone, Oxyketone, die aliphatischen und aromatischen Nitrokörper sowie das anorganische Salz Natriumthiosulfat und organische Schwefelverbindungen wie Cystin und Äthyldisulfid imstande sind, die Solvatation zu verstärken und auf diesem Wege den beschleunigten Eintritt der Kohlendioxydentwicklung herbeizuführen. Diese Auffassung würde zugleich voraussetzen, daß ein Zucker, wie z. B. die Sorbose, die das gleiche Molekulargewicht wie der Traubenzucker besitzt, oder die Pentosen, die ein sehr ähnliches, oder Glucoheptose und Milchzucker, die ein größeres Molekulargewicht haben, die Hydratation des Traubenzuckers vermehrten. Wäre eine solche Anschauung richtig und vornehmlich eine physikalische Wirkung der Aldehyde ausschlaggebend, so dürften sie als solche am Gärungsvorgang sich nicht beteiligen, mit anderen Worten: sich nicht abnutzen. Es läßt sich aber in der einfachsten Weise zeigen, daß diese Voraussetzung unzutreffend ist und ein Verbrauch der aktivierenden Substanzen stattfindet. Diesen Beweis führen wir auf folgende Art:

Durch Mischung von Hefensaft, Zuckerlösung und Kata-

[1]) Wo. Ostwald, diese Zeitschr. **100**, 286, 1919.

[2]) Siehe die vorangehende Mitteil. von C. Neuberg und M. Ehrlich.

Digitized by Google

lysator erhält man ein System, in dem der Stimulationseffekt im Vergleich mit einem aktivatorfreien Ansatz — bei gleichen Volumenverhältnissen — auf das deutlichste zutage tritt. Wartet man nun 48 bis 60 Stunden, innerhalb deren die beschleunigte Gärung vollkommen abgelaufen ist, und setzt zu dem ausgegorenen Gemenge von neuem gärwirksamen Saft nebst Zuckerlösung, so macht sich keine Stimulation mehr geltend. Es ist nicht etwa ein Hemmungskörper entstanden, weder aus dem zugefügten Katalysator, noch durch den Gärakt an sich. Denn erneute Zugabe von Aktivator ruft auch in der ausgegorenen Saft enthaltenden Anordnung sofort wieder den vollen Aktivatoreffekt hervor, oder aktivatorfrei ausgegorener Saft, nachträglich mit Zuckerlösung, gärtüchtigem Saft sowie Katalysator gemengt, zeigt das Stimulationsphänomen. D. h. es findet im Verlaufe der Gärung ein Verbrauch des Stimulans statt. Da wir für alle bisher erwähnten Aktivatoren ihre biologische Reduzierbarkeit festgestellt haben, erscheint jede andere Annahme gezwungen, außer der, daß die Abnutzung durch Hydrierung erfolgt.

Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß nicht auch physikalisch-chemische Faktoren einen Einfluß auf die Gärung nehmen können. Man wird aber die Meinung von H. v. Euler und P. Lindner[1]), die für die Wirkung der Gifte dahin geäußert ist, daß chemische Einflüsse leicht unterschätzt werden, besonders für die Verhältnisse bei den Aldehyden und analog fungierenden Stoffen gelten lassen müssen.

Freilich sind noch andere Wirkungen, günstige und nachteilige, auf die Gärung feststellbar, die nicht ohne weiteres mit der beschriebenen Rolle der Carbonylverbindungen und anderen hydrierbaren Substanzen in Beziehung gebracht werden können.

Zunächst ist bestimmter Farbstoffe zu gedenken, von denen ein indirekter Einfluß auszugehen scheint. Zu den hydrierbaren Verbindungen gehören die Küpenfarbstoffe, z. B. das Methylenblau. Durch die Untersuchungen von T. Thunberg[2]) hat sich nun aber ergeben, daß die Reduktion solcher Farbstoffe beim Zusammentreffen mit organischem Material ein komplizierter Vorgang ist, bei dem mehrere Faktoren zusammen-

[1]) Chemie der Hefe S. 308.

[2]) T. Thunberg, Skand. Arch. f. Physiol. 35. 163, 191

Digitized by Google

wirken. Weiterhin hat Haase[1]) gezeigt, daß Methylenblau mit Glykokoll unter Entwickelung von Formaldehyd reagiert. Dazu dürfte auch im Hefensafte Gelegenheit gegeben sein, so daß die Gärungsanregung durch Methylenblau vielleicht der Effekt indirekt entstandenen Aldehyds ist.

Eine mittelbare Wirkung war auch für die Aldehyde selbst denkbar für den Fall, daß sie spurenweise doch einer „Cannizzarierung" unterlägen und die Gebilde dieser Disproportionierung besonders gute Katalysatoren wären. Aus diesem Grunde mußten die Umlagerungsprodukte der Aldehyde, die entsprechenden Alkohole und Säuren, einer Durchmusterung unterzogen werden. Es ergab sich, daß beiden Körperklassen die stimulierende Wirkung abgeht.

Geprüft wurden: Einerseits: Methyl-, Propyl- Butyl-, sek. Butyl-, Isobutyl-, Amyl-, Benzyl- und Cetylalkohol. Ferner Acetol. Allylalkohol, Phenyläthylalkohol und Furfuralkohol.

Andererseits: Ameisen-, Essig-, Propion-, n-Butter- und Isovaleriansäure, ferner Benzoësäure, Phenylessigsäure und Brenzschleimsäure. Fettsaure Salze, wie Kaliumformiat, -acetat, -propionat, -n-butyrat. -isobutyrat und n-capronat nebst palmitinsaurem und stearinsaurem Natrium, benzoësaures und phenylessigsaures Natrium regten die Kohlensäurentwicklung dagegen an, wenn auch nicht bedeutend.

Angesichts der Wirkungslosigkeit[2]) der Alkohole sowie der meisten Säuren wäre die Annahme zu verwerfen, daß sie einen Anteil an der Stimulationsleistung hätten. Nur am unversehrten und unveränderten —CHO-Rest haftet die regelrechte Aktivatorwirkung der Aldehyde.

Einen günstigen Effekt haben wiederum einige Substanzen aus der Kohlenhydratreihe, die mehrwertigen Alkohole, wie das Äthylenglykol, der Erythrit, Adonit, Sorbit, Dulcit und Mannit. Die Gärungsanregung durch diese Verwandten des Zuckers ist sehr auffallend.

Von der allgemeinen Katalysatorenleistung der Carbonylverbindungen unterscheidet sich das Beschleunigungsvermögen

---

[1]) Fr. Haase, diese Zeitschr. 98, 159, 1919.

[2]) Vgl. hierzu auch die Erfahrungen für die Vergärung mit lebender Hefe bei C. Neuberg und L. Czapski, diese Zeitschr. 67, 51, 1914 und C. Neuberg, diese Zeitschr. 71, 55, 1915; sowie Rosenblatt, Ch. C. 15, I, 1077 und ferner bei W. Windisch und W. Dietrich, Wochenschr. f. Brauerei 36, 318, 1919.

Digitized by Google

der mehrwertigen Alkohole dadurch, daß es nur in weit höherer Konzentration bemerkbar wird, meistens nur bei m- und höchstens in $^{m}/_{10}$-Gehalt deutlich ist, während noch $^{m}/_{100}$- und $^{m}/_{1000}$-Verdünnungen der genannten anderen Aktivatoren voll wirksam sind. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann vorläufig nicht gegeben und die Tatsache nur beschrieben werden.

Jedenfalls verdient der Umstand Erwähnung, daß die natürlich vorkommenden Ketone, Diketone wie auch Disulfide — sie sind ja Bestandteile aller Proteine sowie vieler ätherischer Öle und anderer Pflanzenprodukte — gleich den Aldehyden Aktivatoren der Zuckerspaltung sind.

Experimenteller Teil.

Vorbemerkung: Die geprüften Aktivatoren wurden sorgfältig gereinigt. Soweit sie nicht in Wasser löslich waren, gelangten sie in verdünnter alkoholischer Lösung oder Suspension zur Anwendung.

I. Versuche mit Ketonen.

A. Frischer Saft[1]). Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Methyläthylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	0	1,1	3,5	5,0	6,2

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Methylpropylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	1,8	3,7	4,7

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Methyl-n-hexylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0,8	2,4	3,5	4,7

[1]) Bis auf die besonders bezeichneten Serien kam stets aus Münchner Hefe bereiteter Saft zum Gebrauch.

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Methylnonylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0,6	2,6	4,1	5,3

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Önanthol.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	1,2	4,0	6,7	7,8	8,3

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	1,3	2,6	3,4

Die zu vorstehenden Versuchen benutzten Ketone lassen eine deutliche Beschleunigung der Gärung erkennen, wenn auch das vergleichsweise herangezogene Önanthol, entsprechend seiner Wesensart als Aldehyd, einen größeren Stimulationseffekt aufwies.

B. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1.0 „ $^{m}/_{100}$-Diäthylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,6	3,2	6,3	9,0	10,1

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,2	1,6	3,8	6,9	8,1

Diäthylketon war nicht unwirksam.

Digitized by Google

C. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Pinacolin.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	0,5	2,2	4,1	6,1	7,9	10,3

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-asymm. Dichloraceton.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	1,0	2,9	4,4	5,5	7,3	10,9

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Mesityloxyd.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	0,9	2,3	3,8	5,7	7,6	10,0

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	0,7	1,8	3,1	4,6	6,6	9,1

Bei dem Pinacolin-haltigen Gärgemisch setzte die CO_2-Entwicklung zwar etwas später ein als bei der aktivatorfreien Kontrolle, überholte letztere aber nach 2 Stunden, stetig fortschreitend. Sowohl das Halogenketon (Dichloraceton) wie das ungesättigte Keton (Mesityloxyd) wirkten stimulierend auf den Gärungsvorgang.

C_1. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-asymm. Dichloraceton.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′
	0,7	2,0	2,7	3,5	4,3	5,2	6,1	6,6	7,0	7,5	8,0	8,2

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′
	0	0	0	0,3	0,7	1,9	3,0	3,8	4,5	5,1	5,8	6,3

Auch bei diesem Safte von anderer Herkunft ließ sich eine deutliche Aktivatorwirkung des Dichloracetons wahrnehmen.

C_2. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Pinacolin.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′
	0	0,3	0,7	1,6	2,6	3,3	4,2	5,8	6,8	7,3

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′
	0,5	0,8	1,3	2,0	2,8	3,5	4,0	4,8	5,2	5,5

Das Pinacolin[1]) zeigte auch hier bei einem Safte anderen Ursprunges das gleiche Verhalten. (Vgl. S. 285.)

D. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Phenylmethylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375
	0,5	0,9	1,6	2,4	3,0	3,8	4,4	4,8	5,3	5,6

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Phenyläthylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0,7	1,3	2,1	3,0	3,9	4,9	5,5	6,1	6,5	7,0

[1]) Die erst allmählich sich geltend machende Aktivatorleistung des Pinakolins darf vielleicht mit der Umwandlungsfähigkeit der beiden Formen $(CH_3)_2C{-}C(CH_3)_2 \rightleftarrows CH_3.CO.C(CH_3)_3$ in Beziehung gebracht worden.

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Methylheptenon.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	1,2	2,1	3,1	3,8	4,5	5,2	5,8	6,4	6,8	7,2

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Zyklohexanon.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	1,0	1,8	2,4	3,1	3,9	4,7	5,3	5,9	6,4	6,8

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0	0	0,3	0,7	1,2	1,8	2,3	2,6	3,0

Alle Ketone äußerten eine deutliche Stimulationswirkung, die beim Phenyläthylketon und Zyklohexanon durch Versuche mit Saft aus Münchner Hefe bestätigt wurde (s. S. 289 und 291).

E. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.

Temperatur 17°.

Bereits in der voraufgehenden Mitteilung (s. S. 257 und 258) sind die vortrefflichen Aktivatoreigenschaften eines Ketozuckers, der Sorbose, hervorgehoben im Zusammenhange mit dem bemerkenswerten Umstande, daß viele selbst nicht vergärbare Kohlenhydrate die alkoholische Zuckerspaltung der Zymohexosen zu katalysieren vermögen.

Indem wir auf die dort gemachten Angaben über dieses Verhalten der Sorbose verweisen, berichten wir über das ganz gleiche Stimulationsvermögen ihres niederen Homologons, des Dioxyacetons. Wir haben uns davon überzeugt, daß die uns zur Verfügung stehenden Säfte auch diese Ketotriose selbst nicht vergoren.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Dioxyaceton.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	150′	165′	180′	210′	240′	270′
	0,9	4,1	5,2	6,1	8,1	8,9	9,5

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	150′	165′	180′	210′	240′	270′
	0	0	0	0	0,2	1,5	3,5

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Dioxyaceton.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	195′	210′	240′
	1,1	3,0	4,8	6,7	7,0	7,5

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	150′	195′	210′	240′
	0	0	0	0,6	2,0	3,0

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Dioxyaceton.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0,7	1,7	2,8	3,6	4,6	5,2	5,5	6,0	6,3	6,5	7,1	7,5

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{1000}$-Dioxyaceton.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0	0,3	0,6	1,4	2,7	3,7	4,7	5,5	6,1	6,6	7,0

7. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0	0	0	0	0,7	1,6	2,6	3,5	4,2	4,8	5,2

Der Ketozucker der 3-Kohlenstoffreihe war als ein ganz ausgezeichneter Katalysator der alkoholischen Gärung tätig, und zwar in starker wie geringer Konzentration wirksam.

Digitized by Google

F. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{10}$-Diacetyl.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	2,9	4,7	6,1	7,6	8,5	8,8

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Diacetyl.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	2,6	5,0	7,0	8,4	9,3	9,6

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0	0	0,3	1,3	2,4	3,2

In der $^{m}/_{100}$-Lösung wirkte das Diacetyl im ganzen kräftiger stimulierend als in $^{m}/_{10}$-Konzentration, obzwar zu Anfang ein wenig schwächer. Das Diketon war ein besonders guter Aktivator.

G. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Phenyläthylketon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,5	3,6	6,7	9,9	11,0

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,2	1,6	3,8	9,6	8,1

Das Phenyläthylketon wies ebenso wie bei dem Versuch mit Berliner Saft (s. S. 286) katalysierende Fähigkeit auf.

Digitized by Google

H. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Acridon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,8	1,7	3,1	4,5	6,1	8,3

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Benzophenon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,3	0,5	0,5	0,5	1,3	2,8

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Benzil.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,5	0,5	1,2	1,9	3,1	5,6

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,3	0,4	0,6	1,2	2,3	4,8

Das Acridon regte lebhaft an; auch das Benzil zeigte nach 2 Stunden ein Stimulierungsvermögen, während das Benzophenon einen hemmenden Einfluß entfaltete.

J. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Acridon.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′
	0,9	1,8	3,3	4,7	6,2	8,3	8,9	9,4

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′
	0,4	0,7	0,9	1,3	2,1	4,7	5,2	5,6

Auch hier, bei dem Versuch mit einem Saft anderer Provenienz, förderte das Acridon die CO_2-Entwicklung.

K. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Methylacetophenon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	0,5	1,4	2,6	4,0	5,8	8,4

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	135′	165′	180′	225′
	0,7	1,8	3,1	4,6	6,6	9,1

Im Gegensatz zu den übrigen aromatischen Ketonen ist in diesem Versuch mit dem Methylacetophenon keine Begünstigung erzielt worden.

L. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Zyklohexanon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′
	0,8	3,8

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′
	0,6	3.0

Digitized by Google

L_1. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Menthon.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0,3	0,7	1,0	1,8	2,6	3,4	4,3	5,1	5,7	6,7

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Thujon.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0,8	1,1	1,6	2,4	3,4	4,1	4,6	5,2	5,7	6,1	6,6

3. 10,0 ccm Saft,
   2,5 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0	0	0,3	0,7	1,7	2,7	3,6	4,5	5,2	6,0

Sowohl Menthon als auch Thujon übten eine beschleunigende Wirkung aus, die beim Thujon durch den Versuch mit Saft aus Münchner Hefe (siehe unten S. 293) bestätigt wurde.

Auch Zyklohexanon ließ eine Beschleunigung erkennen.

M. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 19°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Jonon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	1,4	4,3	7,5	10,1	11,7	13,2	13,8

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-d-Carvon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	0,9	2,4	6,1	8,9	11,0	13,3	14,2

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-l-Carvon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	1,0	2,3	4,8	8,7	10,7	12,4	13,4

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Fenchon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	1,0	2,9	6,6	9,7	12,2	14,0	14,8

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Thujon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	1,4	2,5	4,7	7,5	9,9	12,7	14,2

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′	210′
	0,5	0,9	3,5	6,1	9,0	11,8	13,1

M_1. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Pulegon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,8	3,4	6,7	10,3	11,3

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-l-Campher.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,9	3,5	6,7	9,5	10,1

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	135′	150′	180′	210′
	0,2	1,6	3,8	6,9	8,1

Digitized by Google

Sämtliche in den Versuchsreihen M und M_1 geprüften Ketone, die in Pflanzen vorkommen, vermochten den Gärvorgang zu stimulieren.

N. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Furoin.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	2,8	5,2	7,2	8,7	10,0	11,8

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Campherchinon.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	1,3	3,1	5,0	6,9	8,5	10,6

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	180′
	0,0	0,0	0,6	1,2	2,3	4,8

Das zyklische Diketon und der Ketonalkohol bewährten sich als Katalysatoren, wie das Diacetyl (s. S. 289).

II. Versuche mit Nitrokörpern.

O. Aliphatische Reihe. 24 Stunden alter Saft.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Nitromethan.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′
	0,7	2,1	4,6

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Nitromethan.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′
	0,8	2,8	4,3

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{1000}$-Nitromethan.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′
	0,3	1,6	3,4

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′
	0,2	1,5	3,5

Der aliphatische Nitrokörper fungierte in $^m/_{10}$- und $^m/_{100}$-Lösung als Aktivator.

P. Aromatische Reihe. 24 Stunden alter Saft.

Temperatur 14°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Nitrobenzol.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	0	0	0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Nitrobenzol.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	2,1	3,8	4,9

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Nitrobenzol.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	3,1	5,1	6,0

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{1000}$-Nitrobenzol.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	2,6	4,3	5,2

Digitized by Google

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	60′	90′	120′	150′	165′	180′
	0	0	0	0,8	1,6	2,4

Die Stimulationswirkung war bei der $^m/_{100}$-Lösung am ausgesprochensten, doch war auch bei der $^m/_{10}$- und $^m/_{1000}$-Konzentration eine Förderung deutlich. In molekularer Konzentration hemmte das Nitrobenzol die Gärung.

Q. Frischer Saft. Temperatur 14°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-o-Nitrotoluol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	150′	165′	180′	195′
	0	0	0	0	0,3

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-o-Nitrotoluol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	150′	165′	180′	195′
	0	0	0	0	0,4

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-o-Nitrotoluol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	150′	165′	180′	195′
	0	1,1	2,3	3,4	4,2

4. 10,1 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	150′	165′	180′	195′
	0	0,6	1,6	2,4	3,8

Wie beim Nitrobenzol erwies sich auch beim o-Nitrotoluol die $^m/_{100}$-Konzentration als günstig.

Digitized by Google

III. Versuche mit schwefelhaltigen Verbindungen.

R. 24 Stunden alter Saft. Temperatur 15°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ m-Natriumthiosulfat.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	0	0	0	0

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Natriumthiosulfat.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	0	0,9	2,4	3,4

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Natriumthiosulfat.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	1,2	2,9	4,7	5,5

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{1000}$-Natriumthiosulfat.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	1,3	3,5	6,5	7,4

5. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′	210′	225′
	0,7	1,5	2,5	3,4

In der m- wie in der $^m/_{10}$-Lösung erwies sich das Natriumthiosulfat als hemmend, während die $^m/_{100}$- und $^m/_{1000}$-Konzentration, besonders die stärkste Verdünnung, eine erhebliche Stimulationskraft besaßen.

Digitized by Google

R_1. 24 Stunden alter Saft. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Äthyldisulfid.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	240′
	2,0	3,5	4,2

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Äthyldisulfid.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	240′
	1,4	3,4	4,5

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{1000}$-Äthyldisulfid.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	240′
	1,2	2,9	3,8

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	195′	210′	240′
	0,6	2,0	3,0

Das Disulfid entfaltete in allen drei Konzentrationen ein Aktivierungsvermögen.

R_2. Frischer Saft. Temperatur 15°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{10}$-Cystin-chlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′	285′	300′	330′	345′
	0,7	2,1	3,8	4,9	6,0	7,1	7,4

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^m/_{100}$-Cystin-chlorhydrat.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′	285′	300′	330′	345′
	0	0	0	0,9	1,8	4,2	5,4

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung.
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	210′	240′	270′	285′	300′	330′	345′
	0	0	0	0,3	0,8	3,3	5,0

Die typische Wirksamkeit des Cystins scheint uns recht beachtenswert, — sie soll noch weiter verfolgt werden.

IV. Versuche mit Farbstoff.

S. 24 Stunden alter Saft. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Methylenblau.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	1,0	2,3	3,3	4,5	5,9	6,2	7,1

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{1000}$-Methylenblau.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	105′	180′
	0	0,7	3,0	5,7	7,7	8,5	8,5

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	135′	150′	165′	180′
	0	0	0,9	3,3	5,7	7,0	7,8

Das Methylenblau war in beiden Konzentrationen ein Stimulans. Es wurde im Zeitraum von etwa 1 Stunde zu Methylenweiß reduziert.

V. Versuche mit mehrwertigen Alkoholen.

T. 48 Stunden alter Saft aus Münchener Hefe. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Äthylenglykol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	1,2	2,5	3,2	5,8

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Äthylenglykol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	1,5	4,2	5,1	6,5

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	1,6	3,1	3,8	4,8

T_1. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Hefe.
Temperatur 15°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Äthylenglykol.

Entw. ccm CO_2 nach	270′	285′	300′	330′	345′	360′
	0	0,9	2,4	3,5	4,9	6,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Äthylenglykol.

Entw. ccm CO_2 nach	270′	285′	300′	330′	345′	360′
	0,9	2,1	4,0	5,7	6,7	7,3

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	270′	285′	300′	330′	345′	360′
	0	0,5	1,8	3,0	4,2	5,2

Der zweiwertige Alkohol Äthylenglykol beschleunigte in der $^m/_{10}$-Konzentration.

T_2. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.
Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Glycerin.

Entw. ccm CO_2 nach	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0	0,4	0,7	1,0	1,4	1,9

Digitized by Google

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Glycerin.

Entw. ccm CO_2 nach	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0	0,3	0,8	1,3	1,7	2,2	2,5

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	285′	300′	315′	330′	345′	360′	375′
	0,3	0,7	1,7	2,7	3,6	4,5	5,2

Im Gegensatz zum zweiwertigen Äthylenglykol wirkte das dreiwertige Glycerin[1]) hemmend auf den Gärakt ein.

T_3. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Erythrit.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	135′	180′	210′	315′
–	0,6	3,2	6,9	9,0	10,3	11,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Erythrit.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	135′	180′	210′	315′
	1,3	4,7	7,7	9,9	10,5	10,8

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Adonit.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	135′	180′	210′	315′
	0,6	2,7	5,7	8,2	10,0	11,6

[1]) Zu diesem merkwürdigen Ergebnis gelangten wir mit einem Glycerin, das durch dreimalige Rektifikation im Hochvakuum gereinigt war. Die Handelsware, auch Glycerin des D. A. B. V., zeigte mehrfach ein Aktivierungsvermögen, das wir zunächst auf Beimengungen beziehen möchten.

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Adonit.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	135′	180′	210′	315′
	0,6	3,5	7,0	9,1	10,3	11,4

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	135′	180′	210′	315′
	0,3	1,1	3,5	6,0	7,6	9,8

Sowohl der vier- als auch der fünfwertige Alkohol regten die Vergärung an.

T_4. Versuche mit 24 Stunden altem Saft aus Münchener Hefe.
Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Mannit.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	150′	180′
	1,5	3,1	4,3	5,9

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Mannit.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	150′	180′
	1,5	3,1	4,3	5,4

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Sorbit.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	150′	180′
	1,1	2,6	3,7	5,1

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Sorbit.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	150′	180′
	0,6	1,8	2,6	5,6

Digitized by Google

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	150′	180′
	0,8	1,4	2,1	3,5

Die Hexite waren in beiden angewendeten Konzentrationen als Katalysatoren tätig.

T_5. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Hefe.

Temperatur 15°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung.
1,0 „ m-Mannit.

Entw. ccm CO_2 nach	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′	300′
	0	0	0	0	1,2	4,2	5,6	6,4	7,4

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Mannit.

Entw. ccm CO_2 nach	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′	300′
	0	0	0,9	2,2	3,4	5,1	5,9	6,5	7,6

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ m-Dulcit.

Entw. ccm CO_2 nach	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′	300′
	0	0	0	0	1,5	3,6	5,1	6,4	8,1

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Dulcit.

Entw. ccm CO_2 nach	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′	300′
	2,3	4,2	5,1	5,9	6,6	7,7	8,2	8,7	9,2

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′	300′
	0	0	0	0	0,9	2,8	4,5	5,7	7,3

Digitized by Google

Der d-Mannit zeigte hier dieselbe stimulierende Wirkung wie in voranstehender Versuchsreihe mit einem Safte anderen Ursprungs; der Mannit wurde noch übertroffen vom Dulcit, der besonders in $^{m}/_{10}$-Konzentration die CO_2-Entwicklung beträchtlich steigerte.

VI. Versuche mit aliphatischen und aromatischen Säuren sowie deren Salzen.

U. Frischer Saft. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Ameisensäure.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	1,2	3,3	4.8	7,0

2. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Essigsäure.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	0,7	2,6	4,2	7,0

3. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Propionsäure.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	1,4	4,0	5,4	8,3

4. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Buttersäure (normal).

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	2,1	4,1	5,0	7,4

5. 10,0 ccm Saft,
   2,0 „ Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Valeriansäure (iso).

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	1,7	4,3	5,7	8,2

Digitized by Google

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	120′	165′
	3,6	5,6	6,5	8,5

Bei Zufügung der in vorstehender Versuchsreihe angewendeten Säuren zum Hefensaft trat leicht eine Trübung durch Eiweißausfällung ein, die aber durch vorsichtige Zugabe unter sorgfältigem Umschütteln fast ganz vermieden werden konnte. Sämtliche Säuren zeigten eher einen ungünstigen als fördernden Einfluß auf den Gärakt.

V. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Benzoesäure.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	285′
	1,3	2,3	3,6	4,8	5,9	6,7	7,3	7,8	8,2	8,7

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-benzoesaures Na.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	285′
	0,8	1,6	2,6	3,1	4,4	5,2	5,7	6,4	6,9	8,1

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Phenylessigsäure.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	285′
	0,9	1,7	3,0	3,7	4,9	5,8	6,6	7,3	7,7	8,5

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-phenylessigsaures Na.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	285′
	0,8	1,5	2,2	2,6	3,3	3,7	4,0	4,5	5,0	6,4

Digitized by Google

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	285′
	0,5	1,4	2,6	3,7	5,1	6,2	6,9	7,6	7,9	8,7

Die Benzoesäure steigerte im Gegensatz zur Ameisensäure die CO_2-Entwicklung; bei dem mit benzoesaurem Na versetzten System begann die CO_2-Entwicklung zwar etwas kräftiger, wurde aber bald von der in dem Kontrollsystem überholt. Die Phenylessigsäure gab nur eine schwache Stimulationswirkung zu erkennen, die bald nachließ, und das phenylessigsaure Na wirkte eher hemmend auf den Gärvorgang ein.

V_1. Versuche mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe. Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Brenzschleimsäure.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′
	1,0	1,5	2,4	3,5	4,3	5,1	5,8	6,6	6,9	7,5

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	135′	150′	165′	180′	195′	210′	225′	240′	255′	270′
	1,1	1,7	3,0	4,3	5,4	6,4	7,2	8,0	8,5	8,9

Die Brenzschleimsäure verzögerte die CO_2-Entwicklung.

W. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 13°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-ameisensaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	0,6	1,6	2,5	3,3

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-propionsaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	1,1	2,3	3,2	3,9

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-buttersaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	1,1	2,3	3,2	3,9

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-isobuttersaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	0,8	1,5	1,8	2,0

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-capronsaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	0,5	1,3	2,2	3,0

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	225′	255′	270′	285′
	0,6	1,0	2,0	2,7

W_1. Derselbe Saft, aber 24 Stunden alt. Temperatur 18°.

7. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-palmitinsaures Kalium.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0	2,0	3,9	5,8	6,7	8,1

8. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-stearinsaures Natrium.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	1,0	3,1	4,4	5,3	5,9	7,1

Digitized by Google

9. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	75′	90′	105′	120′	135′	150′
	0	2,1	3,9	5,4	6,4	7,5

Die fettsauren Salze zeigten eine — wenn auch z. T. schwache — stimulierende Kraft.

VII. Versuche mit Alkoholen.

X. 24 Stunden alter Saft. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Methylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	0,5	1,2	2,1	1,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	1,5	3,0	4,3	5,5

X_1. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Propylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	0,8	2,3

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Isopropylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	0,8	2,0

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-n-Butylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	1,0	2,3

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-sec. Butylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	1,0	1,5

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Isobutylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	1,0	2,7

6. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Amylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	1,0	2,4

7. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser.

Entw. ccm CO_2 nach	150′	180′
	1,2	2,9

X_2. Versuche mit 24 Stunden altem Saft. Temperatur 17°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Phenyläthylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	0,5	1,6	3,2	4,4

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Allylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	0,6	1,6	3,5	4,5

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{100}$-Cetylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	0,6	1,1	2,2	3,3

Digitized by Google

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Furfuralkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	0,5	1,7	3,9	5,2

5. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	105′	120′	135′	150′
	1,2	2,8	4,3	5,8

X_3. Versuch mit frischem Saft aus Berliner Unterhefe.

Temperatur 18°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Benzylalkohol.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′
	0,2	0,5	1,6	2,7	3,4	4,0	4,8	5,5	6,0

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	240′	255′	270′	285′	300′	315′	330′	345′	360′
	0,3	0,7	1,9	3,0	3,8	4,5	5,1	5,8	6,3

Sämtliche Alkohole verlangsamten die CO_2-Entwicklung.

Y. Versuche mit frischem Saft. Temperatur 16°.

1. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{10}$-Acetol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	1,5	2,8	4,7	5.4	8,5

2. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Acetol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0,4	1,0	3,0	4,1	8,4

Digitized by Google

3. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^{m}/_{1000}$-Acetol.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0,4	1,5	3,7	4,9	8,4

4. 10,0 ccm Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ H_2O.

Entw. ccm CO_2 nach	120′	135′	165′	180′	240′
	0	1,0	2,9	3,5	7,1

Der Ketonalkohol Acetol beschleunigte dagegen, seiner Carbonylfunktion entsprechend, die Gärung in allen drei Konzentrationen, am stärksten in der $^{m}/_{10}$-Lösung; er verhielt sich analog dem zuvor erwähnten Furoin und den ihm nahestehenden Ketozuckern (vgl. S. 287 und S. 294).

VIII. Belege für den Verbrauch von Aktivator durch den Gärakt.

Zur Prüfung der Frage, ob der Katalysator bei dem Gärungsvorgange verbraucht wird, verfuhren wir folgendermaßen.

Das gewöhnliche System von 10,0 ccm Hefensaft, 2,0 ccm 5%iger Traubenzuckerlösung und 1,0 ccm $^{m}/_{100}$-Aktivatorlösung blieb 48 bis 60 Stunden zur vollkommenen Ausgärung stehen. Darauf wurden zu dem im Eudiometer befindlichen Gemische 10,0 ccm im Eisschrank für sich aufbewahrter, gärkräftiger Hefensaft (derselben Darstellung) sowie 2,0 ccm frischer 5%iger Glucoselösung gegeben (Nr. 1 und 3). Als Kontrolle (Nr. 2 und 4) diente ein Ansatz, bei dem 48 bis 60 Stunden in der Kälte konservierter, gärtüchtiger Saft (10,0 ccm) derselben Herkunft frisch mit Zuckerlösung (2,0 ccm) sowie Aktivator (1,0 ccm) gemischt und zwecks Herstellung identischer Volumenverhältnisse mit 12,0 ccm ausgegorenem, aktivatorfreiem Saft versetzt war. (Dieser ausgegorene Saft wurde erhalten, indem man Saft, wiederum gleicher Darstellung, mit $^{1}/_{5}$ seines Volumens 5% Traubenzuckerlösung bei der jeweils gewählten Versuchstemperatur [18 bzw. 15°] die angegebene Stundenzahl digerierte, wobei er ausgor.) Eine zweite Gegenprobe (Nr. 5) bestand darin,

Digitized by Google

daß das in Anwesenheit von Katalysator ausgegorene Normalsystem nicht nur mit frischem Saft und Zucker, sondern auch mit neuem Aktivator versehen wurde. Schließlich ist zum Vergleich eine entsprechende katalysatorlose Anordnung (Nr. 6) getroffen worden.

Vier verschiedene Aktivatoren gelangten zur Anwendung: Önanthol, Zimtaldehyd, Diacetyl und Fenchon.

α) Versuchsreihe bei 18°.

1. 10,0 ccm frischer Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung und
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Önanthol.

Zu diesem innerhalb 48 Std. ausgegorenen Gemische fügten wir dann:

10,0 ccm im Eisschrank beiseite gestandenen Saft sowie
2,0 „ 5%ige Glucoselösung.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	0,5	1,2	1,9	3,0

2. 10,0 ccm im Eisschrank gehaltener gärwirksamer Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Önanthol und
   12,0 „ des 48 Std. lang mit Zucker digerierten, also ausgegorenen Saftes.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	2,3	4,0	4,5	5,2

3. 10,0 ccm frischer Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung und
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Diacetyl.

Zu diesem nach 48 Stunden ausgegorenen Gemische wurden gegeben:

10,0 ccm im Eisschrank aufbewahrt gewesener Saft und
2,0 „ 5%ige Glucoselösung.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	0,9	1,2	1,8	2,1

Digitized by Google

4. 10,0 ccm kalt konservierter Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Diacetyl und
   12,0 „ des 48 Std. lang mit Zucker in Berührung gewesenen, ausgegorenen Saftes.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	2,2	3,4	4,0	4,8

---

5. 10,0 ccm frischer Saft (wie bei 3),
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Diacetyl.

Nach Ausgärung innerhalb 48 Stunden wurden zugefügt:
   10,0 ccm kalt konservierter Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   0,1 „ $^{m}/_{10}$-Diacetyl.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	2,0	3,6	4,2	5,1

6. 10,0 ccm in Eis aufbewahrter Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ Wasser,
   12,0 „ des 48 Std. lang gärtätig gewesenen Saftes.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	105′	150′	225′
	0,9	1,4	2,2	3,1

Das klare Ergebnis dieser Serie ist, daß eine Abnutzung des Stimulans eingetreten war. Denn die erschöpften Systeme (Nr. 1 und 3) wiesen nach Zugabe von gärtüchtigem Saft und Zuckerlösung eine verzögerte Kohlendioxydentwicklung auf gegenüber den Kontrollen mit frischem oder erneuertem Aktivator (Nr. 2, 4 und 5); sie verhielten sich praktisch ebenso wie eine katalysatorfreie Anordnung (Nr. 6).

β) Versuchsreihe bei 14°.

1. 10,0 ccm frischer Saft,
   2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
   1,0 „ $^{m}/_{100}$-Zimtaldehyd.

Zu dem in 60stündiger Digestion ausgegorenen Gemische brachten wir

Digitized by Google

10,0 ccm im Eisschrank konservierten Saftes sowie
2,0 „ 5%ige Glucoselösung.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	0,5	1,0	2,2

2. 10,0 ccm kalt gehaltener Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Zimtaldehyd und
12,0 „ während 60 Std. ausgegorener Saft.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	1,2	2,7	3,8

3. 10,0 ccm frischer Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Fenchon.

Nach 60stündigem Stehen Zugabe von:
10,0 ccm im Eisschrank beiseite gestellt gewesenen Saftes sowie von
2,0 „ 5%iger Glucoselösung.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	0,8	1,5	2,2

4. 10,0 ccm in Eis aufbewahrter Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ $^m/_{100}$-Fenchon und
12,0 „ ausgegorener Saft.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	1,0	2,6	3,5

5. 10,0 ccm frischer Saft (wie bei 1),
2,0 „ 5%ige Glucoselösung und
1,0 „ $^m/_{100}$-Zimtaldehyd.

Nach innerhalb 60 Stunden geschehener Ausgärung wurden hinzugesetzt:
10,0 ccm kalt aufbewahrter Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung sowie
0,1 „ $^m/_{100}$-Zimtaldehyd.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	1,4	2,9	3,7

Digitized by Google

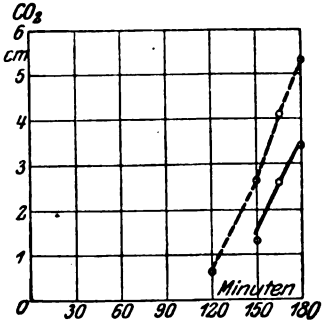
6. 10,0 ccm konservierter Saft,
2,0 „ 5%ige Glucoselösung,
1,0 „ Wasser,
12,0 „ ausgegorener Saft.

Entw. ccm CO_2 nach	90′	120′	180′
	0,6	1,4	2,3

Das Bild dieser Versuchsreihe II ist sehr ähnlich dem von Serie I. Der Vergleich mit den verschiedenen Kontrollen zeigt wieder den Stimulatorverbrauch an. Der niedrigeren Versuchstemperatur entsprechend war im ganzen der Zuckerumsatz geringer.

Eine gute Anschauung von der ausgeübten Aktivatorwirkung gewinnt man durch kurvenmäßige Darstellungen, die wir für einzelne Vertreter aus den verschiedenen Gruppen von Katalysatoren folgen lassen.

Kurve 1.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Methylnonylketon.

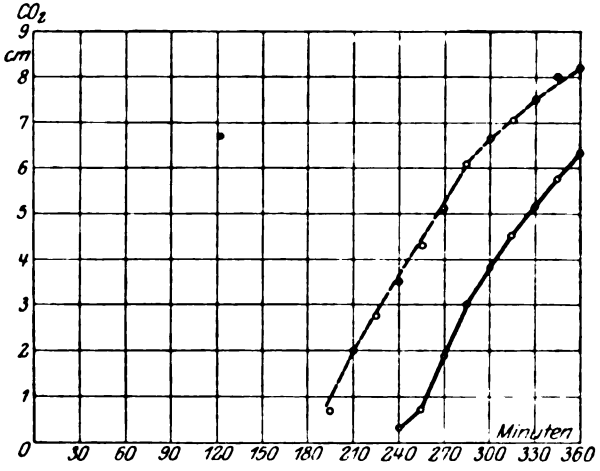


—— Gewöhnlicher Ansatz.
—— Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche A. 4 u. 6. S. 284.)

Digitized by Google

Kurve 2.

Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch asymm. Dichloraceton.



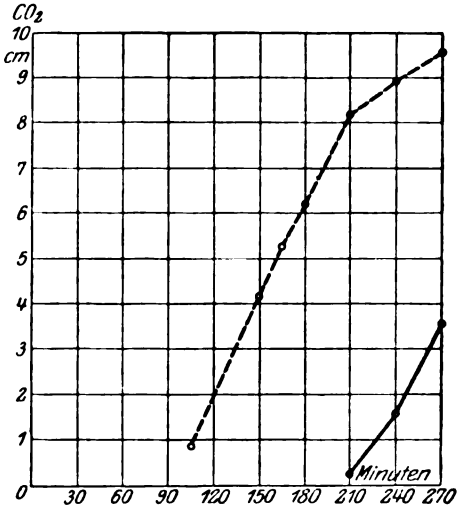
—— Gewöhnlicher Ansatz.

—— Ansatz mit Aktivator.

(s. Versuche C_1. 1 u. 2. S. 285/286.)

Kurve 3.

Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Dioxyaceton.



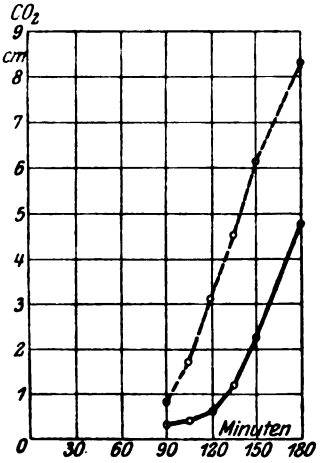
—— Gewöhnlicher Ansatz.

—— Ansatz mit Aktivator.

(s. Versuche E. 1 u. 2. S. 287/288.)

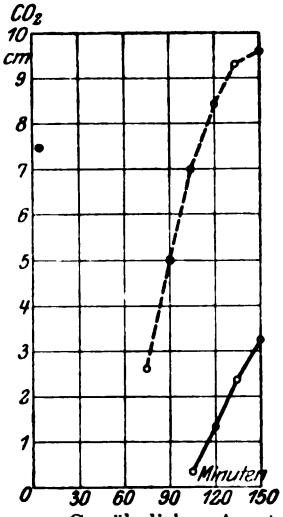
Digitized by Google

Kurve 5. Stimulation einer Gärung v. Traubenzucker durch Acridon.



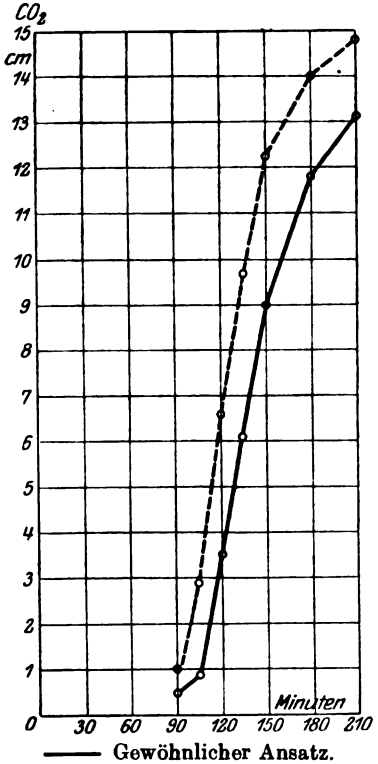
——— Gewöhnlicher Ansatz.
----- Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche H. 1 u. 4. S. 290.)

Kurve 4.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Diacetyl.



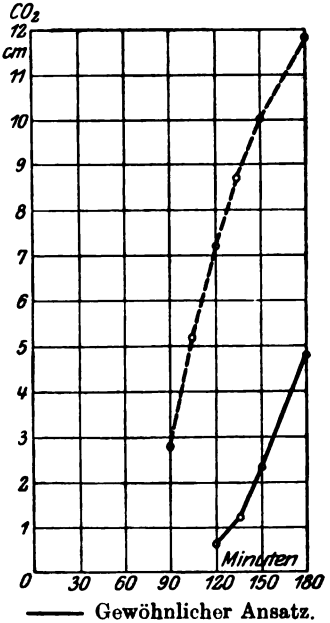
——— Gewöhnlicher Ansatz
——— Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche F. 2 u. 3. S. 289.)

Kurve 6. Stimulation einer Gärung v. Traubenzucker durch Fenchon.



——— Gewöhnlicher Ansatz.
——— Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche M. 4 u. 6. S. 293.)

Kurve 7.
Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Furoin.

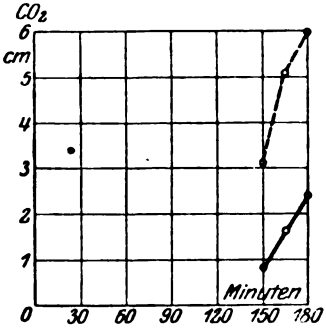


——— Gewöhnlicher Ansatz.
——— Ansatz mit Aktivator.
(s. Versuche N. 1 u. 3. S. 294.)

Digitized by Google

Kurve 8.

Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Nitrobenzol.



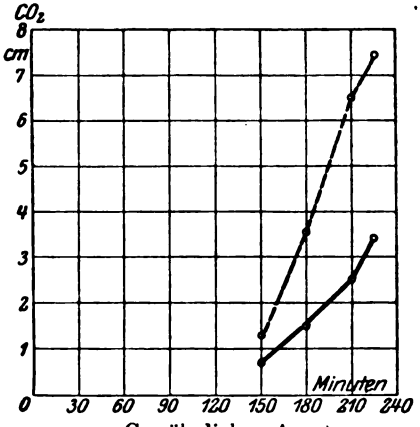
——— Gewöhnlicher Ansatz.

——— Ansatz mit Aktivator.

(s. Versuche P. 3 u. 5. S. 295/296.)

Kurve 9.

Stimulation einer Gärung von Traubenzucker durch Natriumthiosulfat.



——— Gewöhnlicher Ansatz.

——— Ansatz vom Aktivator.

(s. Versuche R. 4 u. 5. S. 297.)

Digitized by Google

Autorenverzeichnis.

Abelin, J. Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine. II. Mitteilung. Wirkung der proteinogenen Amine auf den Gaswechsel. S. 197.

Boresch, Karl. Über den Eintritt und die emulgierende Wirkung verschiedener Stoffe in Blattzellen von Fontinalis antipyretica. S. 110.

Bornstein, A., und W. Griesbach. Über das Verhalten der Harnsäure im überlebenden Menschenblut. I. Mitteilung. S. 184.

Dietrich, Walther, s. Windisch.

Ehrlich, Marta, s. Neuberg.

Feigl, Joh. Neues zur Methodik des Reststickstoffs der Blutflüssigkeit. S. 62.

Fränkel, S. Über Lipoide. XVII. Mitteilung. S. 159.

— und Kafka, F. Über den Di-Lignoceryl-N-di-Glykosaminmonophosphorsäureester, ein neues Diaminomonophosphatid aus Gehirn. S. 159.

Griesbach, W. Zur Kritik der Harnsäureausscheidung nach intravenöser Injektion von Harnsäure, mit und ohne Atophan. S. 172.

Griesbach, W., s. Bornstein.

Heubner, Wolfgang. Die „physikalische Theorie" der pharmakologischen Wirkungen. Bemerkungen zu J. Traubes Abhandlung. S. 54.

Jacoby, Martin. Über den Formaldehyd als Übergangsstufe zwischen der eigentlichen Assimilation und der Kohlenhydratbildung in der Pflanze. S. 1.

Kafka, F., s. Fränkel.

Metzner, P. Über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Spirillum volutans und die Beziehungen der photodynamischen Erscheinung zur Phototaxis. I. Mitteilung. S. 33.

Murschhauser, Hans. Über die Einwirkung von Carbonaten der alkalischen Erden auf Traubenzucker. III. S. 74.

Neuberg, Carl, und Marta Ehrlich. Weiteres über die Beziehung der Aldehyde zur alkoholischen Gärung. S. 239.

— — Über die Beziehungen der phytochemisch reduzierbaren Substanzen zum Vorgange der alkoholischen Gärung und über die Natur der Aktivatorwirkung. S. 276.

Weiß, S. Über die Bedeutung des erhöhten respiratorischen Quotienten bei forcierter Atmung und erhöhter Muskelarbeit. S. 7.

Windisch, Wilhelm, und Walther Dietrich. Titrationen mit oberflächenaktiven Stoffen als Indicator. III. Mitteilung. Untersuchungen an Carbonaten und Phosphat-Carbonatgemischen unter Verwendung oberflächenaktiver Indicatoren saurer und alkalischer Natur. S. 82.

Druck von Oscar Brandstetter, Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Soeben erschien:

Handbuch der inneren Medizin

Unter Mitwirkung hervorragender Fachgelehrter

herausgegeben von

Prof. Dr. **L. Mohr** † und Prof. Dr. **R. Staehelin**

Direktor d. Med. Poliklinik zu Halle (Saale) Direktor d. Med. Klinik zu Basel

6. Band:

Grenzgebiete — Vergiftungen — Generalregister

Mit 59 zum Teil farbigen Textabbildungen

Preis M. 56,—, geb. M. 80,—

Mit diesem Bande ist das Werk zum Abschluß gebracht.

Soeben erschien: **Hermann Lenhartz**

Mikroskopie und Chemie am Krankenbett

Neunte, umgearbeitete und vermehrte Auflage

von

Prof. Dr. **Erich Meyer**

Mit 168 Abbildungen im Text und einer Tafel

Geb. M. 25,—

Soeben erschien: **Neue Arzneimittel und pharmazeutische Spezialitäten**

einschließl. der neuen Drogen, Organ- und Serumpräparate, mit zahlreichen Vorschriften zu Ersatzmitteln und einer Erklärung der gebräuchlichsten medizin. Kunstausdrücke

von

G. Arends

Fünfte, vermehrte und verbesserte Auflage

Neubearbeitet von Prof. Dr. **O. Keller**

Geb. M. 18,—

Zu diesen Preisen treten Teuerungszuschläge

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Digitized by Google

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Soeben erschien:

Ärzte-Briefe

aus vier Jahrhunderten

Herausgegeben

von

Dr. med. **Erich Ebstein**

Leipzig

Mit Bildern und Schriftproben

Preis M. 14,—; geb. M. 17,60

(Hierzu Teuerungszuschlag)

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

STACKS

141703

Digitized by Google